FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958 N° 597

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SAUVE JEAN-LOUIS

ANCIEN EXTERNE des HOPITAUX de PARIS

Né le 6 Juillet 1930 à BAIGNES (CHARENTES)

Présentée et soutenue publiquement le 1958

CONTRIBUTION à l'ETUDE

de la

MALADIE D'ADDISON CHEZ L'ENFANT

PRESIDENT : Monsieur le Professeur L E L O N G

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS XIVe

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SAUVE JEAN-LOUIS

ANCIEN EXTERNE des HOPITAUX de PARIS

Né le 6 Juillet 1930 à BAIGNES (CHARENTES)

Présentée et soutenue publiquement le 1958

R. UNIV BIBLIOTHEEK LEIDEN

CONTRIBUTION à l'ETUDE

de la

MALADIE D'ADDISON CHEZ L'ENFANT

PRESIDENT : Monsieur le Professeur L E L O N G

R. VEZIN – 48, rue de la Santé – PARIS XIVe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545923_0058

PROFESSEURS HONORAIRES :

BENARD (H.), BROCQ (P.), BUTLIARD (H.), CADENAT (F.), CARNOT (P.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVASSU (M.), DEBRE (R.), DELBET (P.), DONZELOT (E.), CASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.) LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITE (J.) LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (Ch.), SANNIE (Ch.), SEZARY (A.), TANON (L.), VELTER (E).

Doyen : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

Assesseur : ..... Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique		DELARUE (H.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie Médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Educ. Phy. et Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie Médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie		MOUQUIN (M.)
Cliniques Chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUENU (J.)
	Hôtel-Dieu	MENEGAUX (C.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique Chirurg. réparatrice et orthopédique		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire		de GAUDART-d'ALLAINES(P.)
Clinique de Chirurg. infantile et orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire		MATHEY (J.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques Médicales	Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Clinique Méd. d'Hydro-climatologie thérapeutique		DEBRAY (C.)
Clinique Médicale propédeutique	PASTEUR	VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques Obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	VARANGOT (J.)

Clinique d'Obstétrique et de gynécologie	LANTUEJOUL (P.)
Clinique Ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (G.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie Chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES de CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie	DELMAS (A.) pr s.ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)
Anatomie Pathologique	GAUTHIER-VILLARD MlleP. pr.s.ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.) pr.s.ch. CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.) pr.s.ch. DESCREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)

Biologie Médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
	COUJARD (F.
Histologie	N ...
	N ...
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch.
	DEPARIS (M.) pr.s.ch.
Maladies Infectieuses	BASTIN (R.)
	DEROBERT (L.) pr.s.ch.
Médecine légale	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	GRASSET (J.)
	LE LORIER (G.)
	LEPAGE (F.)
Obstétrique	MERGER (P.)
	MORIN (P.)
	RAVINA (J.)
	ROBEY (M.)
	BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	AUBRY (M.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
	BRUMPT (L.G.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
	ABOULKER (P.)
	BARGAT (J.)
	BAUMANN (J.)
	CAUCHOIX (J.)
	DUBOST (C.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
Pathologie chirurgicale	GOSSET (J.)
	LAURENCE (G.)
	LORTAT-JACOB (J.)
	MATHEY (J.)
	OLIVIER (Cl.)
	POILLEUX (F.)
	THOMERET (G.)
	VERNE (J.M.)
	LOEPER (J.)
Pathologie expérimentale	MAURICE (P.)

Pathologie médicale	BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (C.P.) MAGREZ (C.) MILLIEZ (P.) PEQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N....
Pédiatrie	JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	CHEYNOL (J.) pr.s.ch. LEVY (Mlle J.) pr.s.ch.
Physiologie	BARJETON (D.) pr.s.ch. PARROT (J.) pr.s.ch. DEJOURS (P.)
Physique Médicale	DJOURND (A.) pr.s.ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Urologie	KUSS (R.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES de COURS de CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) HAGUENAU (J.) pr.s.ch. KOURILSKY (R.) MARCHAL (G.)
Clinique neurologique	DE SEZE (S.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)

==========

Secrétaire général de la Faculté ..... M. MOREL (J.)
Secrétaire ..... Mlle CHAINTREUIL (C.)

Conservateur, chargé de la direction .... M. le Dr. HAHN(A.)
Conservateur ..... Mlle COICHON (A.)
Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE (P.)
LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A TOUS LES MIENS,

Modeste témoignage de
ma profonde affection

A TOUS MES AMIS.

A Monsieur le Professeur M. L E L O N G

Professeur de la Clinique de Puériculture de

la Faculté de Médecine de PARIS

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur

de présider cette thèse ,

SENTIMENTS

de RESPECTUEUSE GRATITUDE .

A Monsieur le Docteur A. R O S S I E R

Qui nous a accueilli dans son Service,
nous a confié le sujet de ce travail
et a bien voulu nous guider de ses
conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
sincère reconnaissance.

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux.

I N T R O D U C T I O N

Depuis la description magistrale qu'en donna ADDISON en 1855, l'insuffisance surrénale chronique a suscité de très nombreux travaux. Il faut cependant reconnaître que la plupart des cas ont été décrits chez l'adulte. Chez l'enfant, au contraire, nos recherches ne nous ont permis d'en retrouver, dans la littérature, qu'une centaine de cas indiscutables.

Si les principaux aspects physiopathologiques de la maladie d'ADDISON sont maintenant connus, grâce aux techniques modernes d'exploration biologique, la forme de l'enfant présente, comme nous le verrons, quelques caractères particuliers, dont l'un des plus importants est sa survenue chez un sujet en cours de développement et exposé à de multiples affections intercurrentes dont on sait la fréquence chez l'enfant.

Aussi, avons-nous pensé, à propos d'un cas observé dans le service de notre Maître, Monsieur le Docteur ROSSIER, qu'il serait intéressant d'en rapporter d'abord l'observation détaillée puis, à la lumière des précédents travaux sur ce sujet, d'étudier les principaux aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la Maladie d'ADDISON chez l'enfant. Avec la plupart des auteurs, quoiqu'un peu arbitrairement peut-être, nous avons limité le cadre de cette étude aux cas apparus entre la naissance et l'âge de quinze ans.

PREMIERE PARTIE

RESUME de l'OBSERVATION

O B S E R V A T I O N

Martine TUL...

- Née le 3 Avril 1949,
- Entre dans le Service (Hôpital Hérold) le 1er Mai 1957.
- Pour vomissements, fièvre modérée, troubles de la conscience et de l'état général.

Dans ses antécédents ; on note :

- Née à terme. Période néo-natale normale.
- A l'âge de 6 mois, une tuberculose initiale sévère, avec signes radiologiques pulmonaires ; l'enfant est traitée pendant un mois seulement par la Streptomycine, puis suivie régulièrement dans un dispensaire. Les examens radiologiques ultérieurs montreront une évolution locale satisfaisante.
- Scarlatine en 1954.
- Otites moyennes fréquentes au cours de son enfance, récidivant après l'adénoïdectomie pratiquée en 1955.
- Sa mère est bien portante, mais un de ses oncles est décédé de tuberculose pulmonaire et son père, également malade, a subi une thoracoplastie. L'enfant a 3 frères qui sont tous en bonne santé.
- La maladie a débuté en Décembre 1956 par un épisode de fièvre à 40°, avec vomissements répétés. Malgré le traitement antibiotique (Chloramphénicol) la fièvre et les vomissements ne cèderont qu'au 8ème jour.
- En Janvier 1957 : la famille note que l'enfant est pâle, fatiguée et cet état entraîne une grande irrégularité dans la fréquentation scolaire.
- Depuis un mois : les vomissements ont réapparu, de plus en plus fréquents, faciles, irréguliers dans leur horaire, précédés d'une vague douleur épigastrique qu'ils calment. L'appétit est conservé,

mais l'état général s'altère progressivement et l'enfant maigrit de 3 kg. pendant le mois d'avril.

- A partir du 20 Avril : recrudescence des douleurs épigastriques, des vomissements ; en même temps s'installe une légère obnubilation avec somnolence diurne. La fièvre s'allume le 26 Avril ; en même temps, les parents constatent l'installation d'une coloration "jaune-sale" des téguments, avec urines foncées, mais sans subictère conjonctival.

- L'enfant est hospitalisée le 1er Mai 1957.

A son entrée :

- Température à 37°6. Poids : 17 kg. Taille : 1,18 m.
- L'enfant est amaigrie, extrêmement fatiguée, incapable de se tenir debout et même de s'asseoir seule dans son lit.

- L'examen note :

- une déshydratation nette ; yeux creux, lèvres sèches, persistance du pli cutané au pincement.
- une pigmentation jaune-brunâtre des téguments, sans coloration anormale des muqueuses.
- une nuque souple, mais il existe un signe de KERNIG absolument net.
- une attitude en "chien de fusil" avec photophobie.
- les réflexes rotuliens ne sont pas retrouvés.
- les réflexes achilléens sont faibles, le cutané plantaire donne une réponse faible mais en flexion.
- un rythme respiratoire entrecoupé de pauses.
- un pouls à 120, régulier dans son rythme mais de force irrégulière. Pression artérielle : 7-4.
- l'abdomen est rétracté mais souple, indolore sauf en un point précis de la fosse iliaque droite. Le toucher rectal ne révèle pas de point douloureux.
- le foie et la rate sont de volume normal.
- l'examen de la gorge montre de grosses amygdales rouges cryptiques avec quelques enduits pultacés.
- enfin, on note l'existence de troubles de la conscience : l'enfant répond aux questions simples, mais retombe aussitôt dans sa torpeur.

TABLEAU I

NUMERATIONS GLOBULAIRES - FORMULES SANGUINES

1er séjour	Formule rouge			Formule blanche						
		Hémogl.	Val.glob.	Glob.blancs	Poly Neutros	Eosinos	Poly Basoph.	Lymph.	Gran. Lymph.	Mono Nucléair.
2. 5.57	3.580.000	70	1	7.600	54 %	2 %	1 %	9 %	31 %	3 %
6. 5.57	2.660.000	55	1,L3	12.000	70 %	5 %	0	9 %	9 %	7 %
10. 5.57	2.580.000	55	1,04	7.100	53 %	8 %	0	20 %	11 %	6 %
21. 5.57	3.300.000	65	0,98	9.800	54 %	6 %	0	28 %	3 %	9 %
13. 6.57	3.760.000	75	1	6.000	48 %	3 %	0	12 %	23 %	14 %
2ème séjour										
	4.240.000	80	0,96	10.400	62 %	0	0	11 %	15 %	12 %

TABLEAU II

	1er séjour						2ème séjour			3ème séjour
Dates	2.5.57	6.5.57	10.5.57	23.5.57	13.6.57	15.7.57	10.10.57	11.10.57	15.10.57	
Urée sang.	0,50 g		0,15 g					0,30 g	0,25 mg	
Glycémie	0,95 g		1,20 g			1,10 g	0,80 g	1,30 g	1 g	
Rés.alcal.	40 vol.	40 vol.	37 vol	32 vol	54 vol.	60 vol	34 vol	40 vol	46 vol	60 vol
Résistivit.	80				66					
Bases tot.				136 meq	155 meq					
Cl	3,20 g		3,55 g	3,30 g	3,75 g	3,90 g	3,60 g	3,65 g	3,52 g	
Na	2,90 g		3,20 g	2,90 g	3,35 g	3,10 g		3,20 g	3,10 g	3,90
K	235 mg		150 mg	237 mg	210 mg	208 mg	225 mg	190 mg	142 mg	225 mg
Ca										92 mg
P										35 mg
Hématocr.	36 %		26 %		38 %	47 %	50 %			42 %
Protides	70g°/..		67g°/..	89 g°/..	70g°/..	75g°/..				
Album./Glob.		40/30								
Cholést.tot.		1,50 g								
Prothromb.		75 %								
Bilirubine		Dir. 2mg Indir.5mg								

Un tel tableau clinique, les réactions tuberculiniques positives et les antécédents personnels et familiaux de cette enfant font envisager d'abord le diagnostic de méningite tuberculeuse.

- Mais :
  - l'examen du fond d'oeil est normal.
  - la ponction lombaire ramène un liquide normal (1 élément/mm3, albumine = 0,20 g. Sucre = 0,60 g. chlorures = 6,40 g.)
  - urée sanguine = 0,50 g.
  - Urines = ni sucre, ni albumine. Culot de Centrifugation = normal.
  - les résultats de la numération globulaire
    de la formule sanguine
    du bilan hormonal sont rapportés en détail aux tableaux I et II.

- On demande, en outre :
  - un séro-diagnostic de la typhoïde : négatif.
  - une radio pulmonaire : normale, sauf l'existence d'une calcification dans le parenchyme du poumon droit évoquant la cicatrice de la lésion pulmonaire ancienne.
  - une radio du crâne : normale.
  - un électroencéphalogramme qui montrera un tracé anormalement lent avec une localisation occipitale droite au cours de l'hyperpnée, mais sans signification pathologique nette.
  - un électrocardiogramme : allongement discret des intervalles QT et PR.
  - un patch-test : posé dès l'entrée dans le service, va se montrer rapidement très fortement positif.

- Le traitement consiste en :
  - une réhydratation par voie veineuse.
  - plasma
  - puis association de sérums isotoniques glucosé et salé, avec également un peu de sérum bicarbonaté.
  - de l'acétate de désoxycorticostérone.

Tandis que se poursuit la réhydratation, l'état général reste altéré (tableau III).

- la température oscille entre 37 et 40°.
- les chiffres tensionnels restent bas.
- le poids de l'enfant remonte lentement.

Le Diagnostic de méningite éliminé, on s'attache à rechercher une étiologie avant tout un syndrome infectieux : mais

- il n'y a pas de porte d'entrée connue.
- le prélèvement de gorge reste négatif.
- la rate n'est pas palpable.
- la peau est normale en dehors de sa pâleur bistrée.
- la formule sanguine du 2 mai (Tableau I) est un autre argument négatif.
- hémoculture et séro-diagnostic sont négatifs.
- radios pulmonaires : ni foyer, ni granulie.

Les numérations globulaires répétées montrent une aggravation rapide de l'anémie, mais le diagnostic d'hémopathie est écarté sur l'examen clinique et de la moëlle osseuse.

- Le 7 Mai : une otorrhée purulente révèle une otite restée jusqu'alors latente. Elle évoluera favorablement en quelques jours, sans influence sur le tableau général.

Mais, en même temps, on note qu'il persiste une pigmentation anormalement intense à l'endroit où avait été posé le timbre tuberculinique. Sur un fond de pâleur, la pigmentation est généralisée "jaune-grise", avec une exacerbation au niveau des articulations et des plis palmaires. Cette pigmentation croissante, d'apparition récente, fait envisager le diagnostic d'insuffisance surrénale.

- Dès le 8 Mai, est pratiqué un test de THORN par injection d'une solution-retard de 80 unités d'ACTH.

L'étude porte, à la fois :

- sur le taux des éosinophiles circulants, qui n'est pratiquement pas modifié (passe de 424 à 400).
- sur le taux d'exorétion des 17 cétostéroïdes urinaires qui tombent de 1,75 mg/24 h. à 0,47 mg/24h. après ACTH.

Notons que, si les résultats obtenus lors des deux premiers tests à l'ACTH sont peut-être discutables en raison notamment des variations de la diurèse d'un jour à l'autre, le dernier bilan, par contre, sera tout-à-fait démonstratif et apportera une confirmation indiscutable au diagnostic.

- Aussitôt après, est entrepris un traitement associant :

= acétate de désoxycorticostérone
= chlorure de sodium
= et cortisone per os.

- Dès le lendemain, l'enfant est transformée :

- la température se régularise,
- l'enfant est assise dans son lit, souriante, l'asthénie, les troubles de la conscience ont disparu.

Une radiographie lombaire, associée à une urographie intraveineuse va révéler l'existence de calcifications nombreuses visibles sur l'aire de projection habituelle des surrénales.

Le désir de pratiquer à nouveau un TEST de THORN amène à interrompre momentanément le traitement.

- En 4 jours :

- l'asthénie reparaît,
- le poids et la tension artérielle baissent,
- les vomissements sont fréquents, accompagnés de douleurs abdominales.

L'ionogramme (tableau III) confirme l'aggravation.

- Dès la reprise du traitement : tous ces signes anormaux disparaissent. Avec les mêmes réserves que la première fois, le test de THORN montre l'absence de réponse à l'ACTH, et l'existence :

- de ces crises aiguës,
- de la pigmentation,
- des calcifications surrénales,

permettent d'affirmer le diagnostic de Maladie d'ADDISON par tuberculose surrénale bilatérale.

Un traitement d'entretien est instauré :

= 3 g. de Cl Na per la bouche, en plus du sel alimentaire normal.

= Acétate de désoxycorticostérone : 4 mg./jour, puis remplacé par une injection de solution-retard de désoxycorticostérone toutes les 3 semaines à la dose de 25 mg. par injection

= Cortisone à la dose de 50, puis 37,5, puis 25 mg./jour.

A noter qu'un traitement associant :

= Isoniazide = 300 mg. } sera arrêté le 18 Juin après
= Streptomycine 0,75 g. } une durée de 1 mois ½.

Un troisième dosage hormonal est pratiqué le 14 juin (Tableau IV) montrant, sous traitement, un taux d'excrétion des 17 cétos urinaires normal jusqu'à la fin de son premier séjour, en dépit de quelques incidents (élévation thermique, vomissements) paraissent dûs à des infections (amygdalites, otites, nombreux foyers dentaires) l'équilibre obtenu paraît satisfaisant, tant au point de vue clinique que biologique. La pigmentation s'est nettement atténuée. L'enfant pèse 20, 600 kg.

- Du 9 août au 9 Octobre 1957 : l'enfant a été placée en préventorium. L'équilibre paraîtpersister jusqu'au début du mois d'Octobre. A ce moment, une rhinopharyngite d'aspect banal, coïncidant avec un arrêt malencontreux de la cortisone, amène une rechute rapide. Température à 40°, vomissements, tension artérielle à 7-3, prostration. Bilan (Tableau II). Poids 21,800 kg.

- L'enfant est réhospitalisée d'urgence, et on entreprend le traitement :

= perfusions intraveineuses de sérum salé isotonique,
= extrait surrénal total = 4 ampoules par jour.
= DOCA = 30 mg/jour
= Cortisone = 30 mg. puis 75, puis 150 mg./jour
= Pénicilline, Streptomycine, Isoniazide.

L'état va s'améliorer lentement : en 5 jours, la tension est passée de 7-3 à 9½-5½, les vomissements et la fièvre ont disparu et le traitement d'entretien sera établi comme précédemment.

- En novembre 1957 : le bilan hormonal confirme l'absence de réponse des surrénales à l'ACTH -tableau IV). 3ème test de THORN.

TABLEAU III

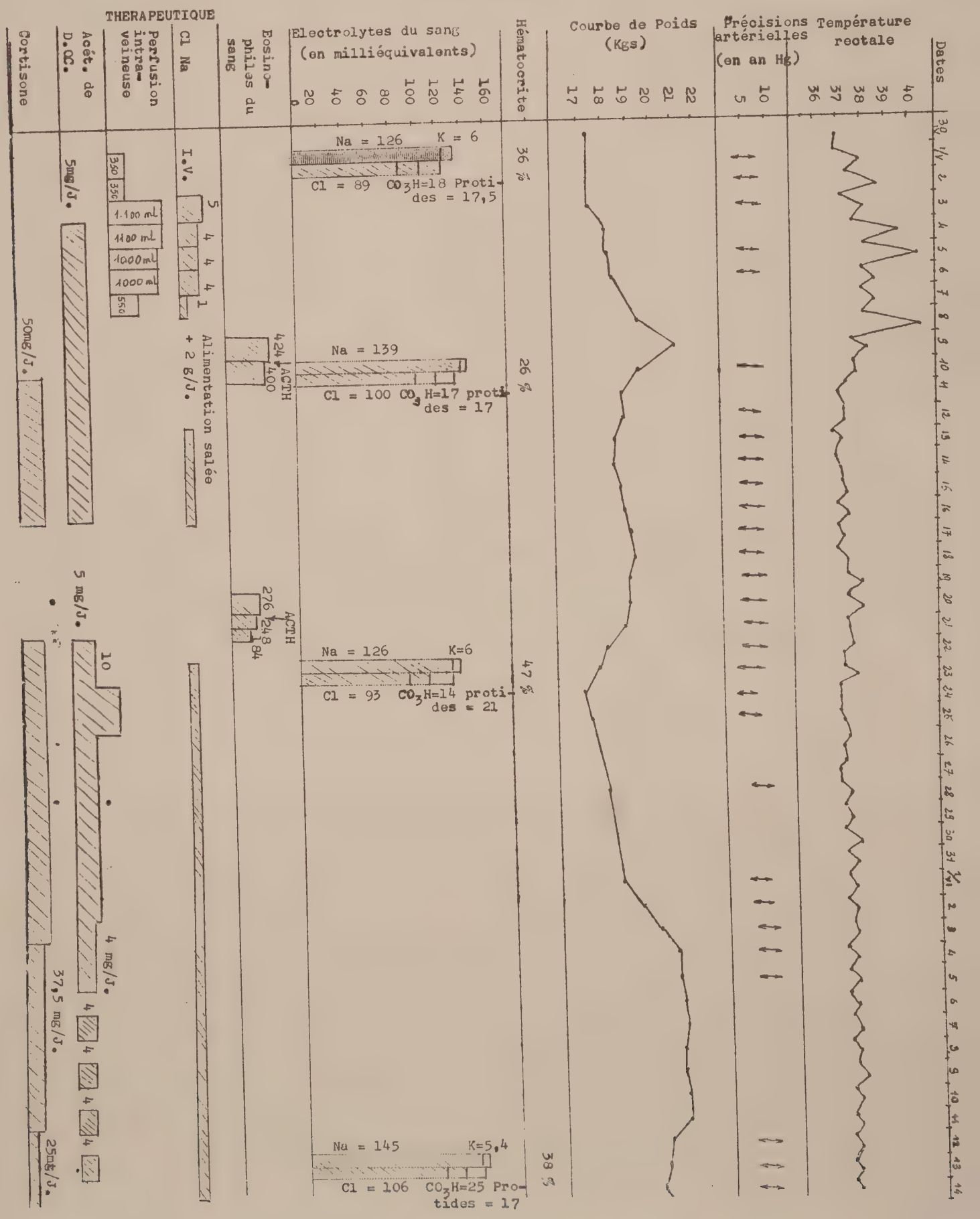

Dates
Température rectale
Précisions artérielles (en an Hg)
Courbe de Poids (Kgs)
Hématocrite
Electrolytes du sang (en milliéquivalents)
Eosinophiles du sang
THERAPEUTIQUE
Cl Na
Perfusion intraveineuse
Acét. de D.CC.
Cortisone
Na = 126 K = 6 Cl = 89 CO3H=18 Protides = 17,5
36 %
Na = 139 Cl = 100 CO3H=17 protides = 17
26 %
ACTH
Na = 126 K=6 Cl = 93 CO3H=14 protides = 21
47 %
Na = 145 K=5,4 Cl = 106 CO3H=25 Protides = 17
38 %
I.V.
Alimentation salée + 2 g/J.
5 mg/J.
4 mg/J.
37,5 mg/J.
50mg/J.
25mg/J.

TABLEAU IV

Dosages hormonaux

1ère série de dosages - 1er Test de HTORN.

8.5.57	Avant A C T H	Après A C T H
Diurèse	500 ml	115 ml
17 céto-stéroïdes urinaires	1,75 mg/24 h.	0,47 mg/24 h.

2ème série - 2ème Test de THORN

3.6.57	Avant A C T H	Après A C T H
Diurèse	1.100 ml	100 ml
17 Cétostéroïdes	1,3 mg/24 h.	0,35 mg/24 h.

3ème série

14.6.57	Sous traitement	
Diurèse	1.690 ml	
Créatinine	0,42 g/24 h.	
17 cétostéroïdes	1,9 mg/24 h.	

4ème série - 3ème Test de HTORN

Nov. 57	24 h. avant ACTH	Après 80 unit. ACTH intramusculaire			
		12 h.	12 h.	12 h.	12 h.
Diurèse	760 ml	340	350	550	375
Créatinine	0,44 g	0,29	0,27	0,26	0,22
17 cétostéroïdes	0,25 mg	0,03	0,03	0,02	
17OH corticoïdes	0,98 mg	0,30	0,20	0,44	0,27

L'enfant quitte le service le 30.11.1957, équilibrée avec le traitement :

= Cl Na = alimentation salée + 3 G; de Cl Na
= Cortisone : 25 mg.
= Désoxycorticostérone-retard : 25 mg, tous les 21 jours.
= Pénicilline : 300.000 par jour, en raison des foyers infectieux multiples qu'elle présente.

Son poids est alors de 23, 600 kg.

- Le 21 Décembre (consultation) : Va bien. Tension artérielle 10½-5. Poids : 23 kg. Taille 1m.18

L'enfant sera hospitalisée pour un 3ème séjour du 3 au 18 février 1958 : pour élévation thermique à 39°, vomissements, douleurs abdominales. Elle pèse 22,300 kg.

- sa tension artérielle est à 10½-5½.
- l'examen révèle une angine érythémato-pultacée qui sera suivie, quelques jours plus tard, par l'apparition d'un catarrhe oculo-nasal et d'une éruption morbilleuse.

Perprudence, au même traitement on associe des doses plus importantes de Cortisone = 50 mg., puis 100 mg./jour puis des doses lentement décroissantes pour revenir au niveau antérieur de 25 mg./jour.

Sous ce traitement :

- la tension artérielle restera constamment entre 10½ - 5½ et 11-6.
- l'état général est peu touché.
- 1 seule fois, la malade a vomi à l'acmé de sa fièvre,
- les douleurs abdominales ont cessé rapidement.

- Depuis sa sortie, l'enfant a été suivie à la Consultation externe du Service. Elle reste bien équilibrée, deux angines ont été bien supportées grâce à une augmentation momentanée des doses de Cortisone.

- Le 6 Mai 1958 : l'enfant va bien :

- pèse 22,600 kg.
- mesure 1,21 m.
- tension artérielle : 10½ - 5½.

EN CONCLUSION :

Il s'agit donc d'une enfant de 8 ans, atteinte de Maladie d'ADDISON par tuberculose des 2 surrénales. Il paraît intéressant de noter que :

- les premiers signes ont été digestifs ;

- la pigmentation est apparue ensuite, 3 mois plus tard.

- la maladie a été diagnostiquée au cours d'une crise addisonienne aiguë Celle-ci a récidivé à plusieurs reprises, à chaque tentative d'interruption du traitement.

- L'intervalle entre la primo-infection et l'apparition des premiers signes digestifs a été de 7 ans et 3 mois environ.

- le retentissement de la maladie sur le développement général paraît avoir été net, ainsi qu'en témoigne l'étude morphologique de cette enfant comparée aux chiffres normaux à sonâge, d'après les abaques de R. SCHOLLER.

  • avril 1957 : (avant l'épisode aigu)
  8 ans 1,18 m. (- 5,9 %) 20 kg. environ (- 17,5 %)

  • mai 1958 : 9 ans 1,21 m. (- 6,6 %) 22,600 kg. (- 12,7 %)

Si la courbe de poids a été favorablement modifiée par un an de traitement, le retard de taille reste pratiquement inchangé.

En fait, il nous semble que notremalade est "équilibrée" depuis trop peu de temps pour qu'on puisse juger de l'effet thérapeutique sur ce point particulier.

- Enfin, parmi les données fournies par le laboratoire au moment des crises aiguës, nous avons noté, outre l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie classiques dans une telle affection :

  • une élévation de l'urée sanguine à 0,50 g. (2-5-1957)

  • une diminution de la réserve alcaline qui ne s'est, d'ailleurs, normalisée que très lentement.

  • la glycémie est restée à un taux voisin de la normale.

- Si nous avons déjà souligné les réserves dont il faut accompagner les résultats des premiers tests de THORN, nous pouvons noter que le 3ème est tout-à-fait démonstratif.

En outre, le taux des éosinophiles circulants a peu varié sous l'ACTH (de 424 à 400/mm3 la 1ère fois, de 276 à 184/mm3 la 2ème fois, alors qu'un sujet témoin du même âge voyait le chiffre de ses éosinophiles passer dans les mêmes conditions de 508 à 28/mm3.

DEUXIEME PARTIE

La MALADIE d'ADDISON chez l'ENFANT

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Parmi les cas sur lesquels ADDISON avait, en 1855, fondé la description du syndrome caractérisé par "une pigmentation "anormale des téguments et des muqueuses, des troubles gastro-intestinaux, "et une asthénie physique et intellectuelle extrêmement marquée, aboutis- "sant à une anémie mortelle" ne figuraient que des observations d'adultes. La même année, STARTIN montre, par l'étude d'un cas personnel, que cette maladie peut également atteindre l'enfant. Certes, DESIROT signale que dès 1829, un cas en aurait été rapporté par SCHOTTE, concernant une jeune fille de 15 ans (HALLE; Hosp. Reports 1823) ; en fait, il manquait au tableau clinique un symptôme essentiel : la pigmentation et il nous paraît difficile de faire entrer cette observation dans le cadre de notre étude.

Indiscutable, par contre, est le cas observé par FERNIE en 1857, chez une jeune fille de 14 ans : l'autopsie montra la destruction des deux surrénales par un processus tuberculeux.

Il en va de même pour le cas d'HUTCHINSON, chez un garçon de 11 ans, en 1858.

Chaque année, seront ainsi rapportées une ou deux observations de cette maladie chez l'enfant, maladie à laquelle TROUSSEAU avait proposé, dès 1856, de donner le nom de Maladie d'ADDISON.

En 1878, paraît le premier travail d'ensemble sur cette forme de l'enfant . MONTI (Traité des maladies de l'enfance de GERHARDT, Vol. IV, 3ème partie) réunit 11 cas chez des sujets de moins de 15 ans.

En 1893, DESIROT en collige 48 observations, mais il faut reconnaître que, dans cette liste, quelques cas paraissent discutables. Au point de vue thérapeutique, il signale les effets, malheureusement modestes et transitoires , obtenus par l'administration

buccale ou parentérale de doses massives de glandes surrénales ou de leurs extraits dont, dès 1896, W. OSLER avait tenté l'administration et signalé les premiers résultats.

Pendant longtemps, la destruction tuberculeuse des surrénales sera considérée comme le facteur étiologique pratiquement unique de la maladie d'ADDISON de l'enfant.

Mais, en 1932, BUFF et BERNSTEIN publient, avec l'observation d'un garçon de 14 ans, le premier cas dans la littérature américaine d'atrophie des glandes surrénales. ANDERSON, en 1942, ROSIN et FRIEDMAN, en 1943, rapportent deux cas similaires qu'ils attribuent à une atrophie simple, sans lésion tuberculeuse.

JAUDON (5) s'est attaché à réunir la totalité des observations parues jusqu'en 1946. Il en trouve 97 qui se décomposent ainsi :

- 62 "contrôlées"
- 21 "probables"
- 14 "douteuses".

Depuis la parution de ce travail, nous avons noté, outre notre cas personnel suivi régulièrement depuis mai 1957, une quinzaine d'observations, tel le cas de Mrs R. LAPLANE et FRITEL D., où la pigmentation fut le seul signe jusqu'à la période ultime, l'observation de SIKL, hypoplasie congénitale des surrénales chez une enfant de 33 jours, celle de WHITE et SUTTON en 1950 (8) qui serait le premier cas rapporté de maladie d'ADDISON chez un enfant noir. La même année, BURDICK et collaborateurs (9) observent un cas d'atrophie surrénale progressive, mortelle, chez un garçon de 5 ans ½.

Rappelons, enfin, les articles de PAPADATOS (10) de GEPPERT (11), la statistique de WILLIAMS et ROBINSON (12) sur la maladie d'ADDISON chez les enfants en bas âge. Enfin, à propos de 12 cas GREENBERG (13) refait une étude détaillée fort intéressante de la maladie chez l'enfant.

Au total, il semble en avoir été publié, depuis 1855, près de 150 cas sur lesquels plus de 100 ont été contrôlés :

- soit par vérification anatomique,
- soit par un faisceau d'arguments cliniques,
  radiologiques,
  biologiques
  thérapeutiques

qui ne laissent pratiquement plus de place au doute quant à leur nature.

Il ne saurait être question de mentionner ici la multitude des travaux consacrés, depuis la description princeps d'ADDISON, à l'étude physiopathologique et thérapeutique de l'insuffisance surrénale chornique. D'ailleurs, ainsi que nous le verrons plus loin, la forme de l'enfant ne diffère pas sensiblement, sur ces points, de celle de l'adulte, dont la description est maintenant trop classique pour que nous y insistions.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE de la MALADIE d'ADDISON de l'ENFANT

La maladie d'ADDISON est un syndrome clinique et biologique en rapport avec une insuffisance chronique de la cortico-surrénale. Nous étudierons successivement :

- les différentes causes pouvant expliquer cette déficience du parenchyme glandulaire ;
- l'influence éventuellement favorisante
  - de l'âge,
  - du sexe,
  - de la race,
  - et de certaines associations pathologiques.

I.- La TUBERCULOSE des SURRENALES doit être évoquée d'emblée.

- Sa fréquence :

A été diversement appréciée mais aucun auteur moderne ne retient plus sa quasi-exclusivité. "Chez l'enfant, la tuberculose "est seule en cause" disait COMBY.

Pourtant déjà DEZIROT (3) en 1898, Mlle FINKELSTEIN (23) en 1909, notent qu'on ne peut pas la rendre responsable de la totalité des cas observés. CHEMIN (24) en 1910, signale que tous les cas nouveaux rapportés par lui étaient d'origine tuberculeuse, sauf un, mais que PEACOK, MAISCH, PICHON, NOBECOURT et BRELET avaient observé des cas "avec intégrité surrénale".

Plus près de nous, JAUDON en 1946 (5) relève que, sur 59 cas, 53 sont d'origine tuberculeuse, soit 81 % alors qu'en 1952, TALBOT, cité par WELCH (16) ne trouve qu'un seul cas sur 9 imputable à la tuberculose. WELCH, lui-même, trouve une proportion de 2 cas d'origine tuberculeuse sur 20 observations de maladie d'ADDISON de l'enfant.

Il y a donc, suivant les statistiques, des différences qui dépassent le simple hasard. Cette diminution de fréquence de l'étiologie tuberculeuse est d'ailleurs retrouvée par les auteurs modernes dans la forme de l'adulte. Ce fait peut, sans doute, s'expliquer par la diminution de la morbidité tuberculeuse grave, par l'amélioration de son traitement, et aussi par une augmentation du nombre de cas diagnostiqués grâce aux examens complémentaires... Ce dernier point nous paraît surtout valable pour les formes des sujets très jeunes où la symptomatologie est souvent trompeuse (GREENBERG (13). Nous verrons, en effet, qu'à cette première période de la vie, la tuberculose est exceptionnellement en cause.

- Tous les auteurs sont d'accord pour dire que la tuberculose surrénale est exceptionnelle avant l'âge de 10 ans :

Son maximum de fréquence se situe entre 12 et 15 ans. Cependant, JAUDON (30) a rapporté le cas d'une petite fille de 3 ans dont le début de la maladie, très vraisemblablement d'origine tuberculeuse, se situe à l'âge de 6 mois ½.

Dans notre cas personnel, les premiers signes cliniques sont apparus à l'âge de 7 ans 3/4, donc éloignés de 7 ans 3 mois environ de la tuberculose initiale. Dans la plupart des autres observations publiées, la notion de la date exacte de la primo-infection n'est pas connue.

II.- L'ATROPHIE IDIOPATHIQUE ou RETRACTION CORTICALE des SURRENALES.

Elle vient au second rang des causes de la maladie d'ADDISON de l'enfant, mais loin derrière la tuberculose.

Longtemps totalement ignorée, elle paraît prendre une importance statistique croissante.

Décrite pour la première fois chez l'enfant en 1933 par DUFF et BERNSTEIN, chez un garçon de 14 ans, JAUDON la retrouve 6 fois sur 59 cas en 1946 et WELCH (16) pour sa part, lui attribue 11 cas sur 20 en 1957. On voit ainsi quelle place prend ce facteur étiologique dans les travaux récents, surtout, d'ailleurs, dans la littérature de langue anglo-saxonne. Cette particularité a, d'ailleurs, été retrouvée également pour la maladie de l'adulte.

A l'origine de cette atrophie, on ne trouve aucun facteur évident (32= ; aussi, ne ferons-nous que citer le cas de WELCH (16) survenu quelques semaines après une parotidite ourlienne, et l'hypothèse de cet auteur sur la responsabilité possible du virus de l'hépatite épidémique dans la survenue de l'atrophie surrénale. En fait, rien de sûr ne peut être encore avancé dans ce domaine ; on peut, en tous cas, écarter l'hypothèse d'une origine hypophysaire, les études histologiques de la région pituitaire n'ayant jamais montré de lésions spéciales chez les sujets morts de "rétraction cortico-surrénale".

III.- L'APLASIE CONGENITALE des SURRENALES.

Si on la connaît bien dans son aspect anatomique, car elle est souvent rencontrée parallèlement à de graves lésions encéphaliques congénitales (anencéphalies notamment), elle paraît être incompatible avec la vie (33) et mieux, vaut, semble-t-il, parler d'hypoplasie surrénale comme autre facteur étiologique de la maladie d'ADDISON de l'enfant. Il ne s'agit plus ici, comme dans le tableau précédent, d'un cortex surrénal normal à la naissance et secondairement atteint de profonds désordres aboutissant à la rétraction corticale, mais de lésions congénitales ou précocement acquises, d'où un nombre de cellules restreint à aspect fonctionnel normal sur les coupes. On comprend ainsi que cette étiologie soit le plus souvent en cause dans les premières années de la vie, dont le cap sera rarement dépassé. On peut penser que le sujet utilise ses "réserves de cortex" puis que leur épuisement prématuré, dû à leur "capital initialement trop "faible et hâté par diverses agressions, va provoquer l'apparition "des signes de la maladie d'ADDISON. Ainsi, WILLIAMS (12), dans une "statistique portant sur 12 cas, trouve 8 hypoplasies surrénales chez "qui le décès est survenu dans un délai allant de quelques heures "à 20 mois. Citons encore les 4 cas de WELCH, pour qui la fréquence de "l'hypoplasie est de 20 %, les cas de SIKL (35 jours) et de CANNATA, "où l'aspect histologique ne montrait que quelques cellules corticales "sans l'infiltration lymphocytaire que l'on s'accorde à reconnaître "comme un aspect histologique de la rétraction corticale ou "maladie "cytotoxique".

IV.- CE N'EST QU'EXCEPTIONNELLEMENT CHEZ L'ENFANT que des lésions tumorales des surrénales aboutissent à un syndrome addisonien. On a également invoqué le rôle possible de traumatisme (4), de la monoplase (36,38),

de l'histoplasmose (40) de kystes bilatéraux (12). Un peu plus souvent, celui d'hémorragies, de toxi-infections anciennes, parfois néo-natales, ayant pu diminuer considérablement le "capital cortico-surrénal" (17).

Enfin, nous ne citerons la syphilis (SEZARY), l'amyloïdose, l'échinococcose, l'infiltration leucosique, diagnostics étiologiques d'exception chez l'adulte, que pour signaler seulement qu'ils n'ont jamais été retrouvés chez l'enfant.

REPARTITION des CAS de la MALADIE d'ADDISON

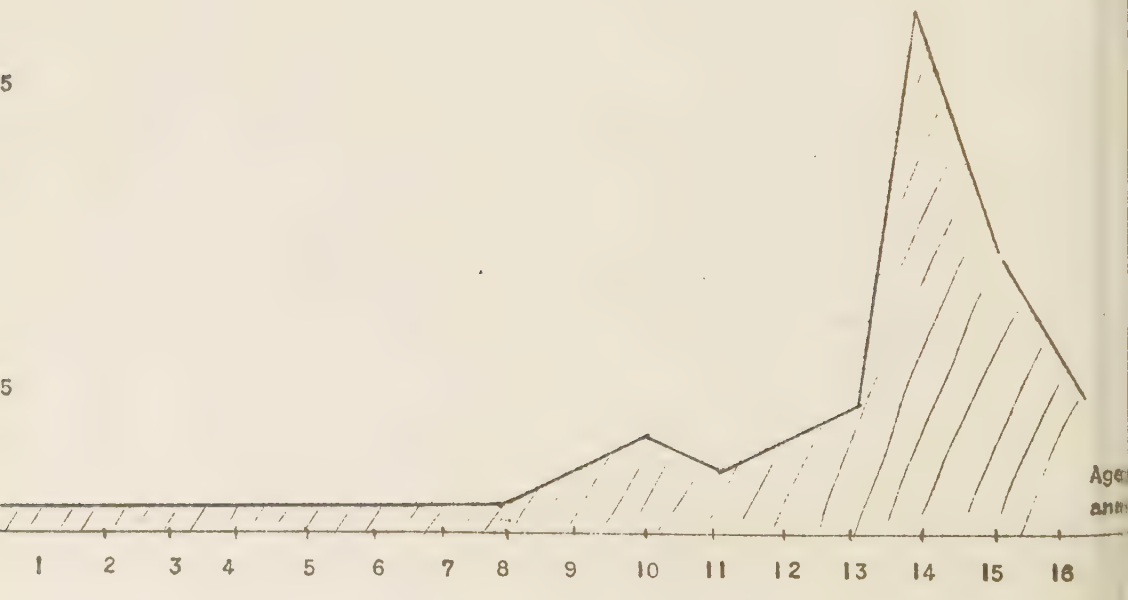
I.- SUIVANT l'AGE.

Nous avons souligné la prédominance de tel ou tel facteur étiologique suivant l'âge :

- Hypoplasie des premiers mois,
- Atrophie et tuberculose, cette dernière surtout après 10 ans,
- D'une manière générale, et pendant longtemps, la totalité des cas décrits donnait à peu près la répartition suivante (DEZIROT)

Thèse de DELIROT

Répartition de 48 cas



JAUDON, en 1946, trouvait également :

0 - 2 ans	-	4, 9 % des cas
2 - 5 "	-	4, 9 % "
5 - 10 "	-	11, 5 % "
10 - 15 "	-	78,77 % "

Par contre, on a noté que les cas publiés au cours de ces dix dernières années paraissent se rapporter pour la plupart à des enfants très jeunes (8).

Peut-être, ainsi que nous le signalions déjà, le fait est-il dû à la di minution d'incidence de l'étiologie tuberculeuse.

2.- REPARTITION suivant le SEXE.

Les statistiques, assez vastes concordent toutes pour indiquer une nette prédominance de la morbidité pour le sexe masculin : 60 à 70 % des cas pour NOBECOURT -(22), 60 à 80 % pour Mlle FINKELSTEIN (23) , 60 % pour DEZIROT (3) , 61,3 % pour JAUDON (5).

En outre, il paraît notable qu'à de rares exceptions près, telle l'observation de BIE chez 2 soeurs (26), les cas d'atrophie surrénale concernant essentiellement les enfants de sexe masculin (5).

3.- SUIVANT la RACE.

Une seule observation connue concerne un enfant noir, celle de WHITE (8) . T utes les autres se rapportent à des enfants blancs.

4.- CIRCONSTANCES FAVORISANTES/

a.- Nous avons déjà signalé : le rôle favorisant possible d'hémorragies, de toxi-infections, de viroses. EHRENGUT (18) rapporte l'opinion ancienne de LEREBOULLET, suivant qui la scarlatine et la diphtérie auraient une influence favorisante sur le développement ultérieur de la tuberculose surrénale. En fait, nous n'avons pas retrouvé, dans les observations rapportées, une fréquence anormalement élevée de l'une ou l'autre de ces deux maladies dans les antécédents de ces malades. Notre observation personnelle comporte bien une scarlatine dans ses antécédents, mais cela ne paraît pas autre chose qu'un simple hasard.

b.- Plus solide, est la notion d'une prédisposition familiale.

C'est ainsi que SCANO(15), BRIGGS (19), BIE (26), BRCHNER-MORTENSEN (27) reprennent cette opinion dajà formulée autrefois par CHEMIN (24).

Il est évidemment troublant de voir, avec FLEMING et MULLER la mère et 3 enfants atteints de cette maladie, avec BITTORF, l'histoire de 3 frères addisoniens ou avec BRCHNER-MORTENSEN, 4 cas de maladie d'ADDISON dans 2 générations d'une même famille. Une telle densité familiale de cas paraît relever de quelque chose de plus que la seule influence de conditions de vie similaires, que l'on ne retrouve d'ailleurs pas dans tous les cas observés. Mais on est encore incapable de définir la cause éventuelle de cette fragilité surrénale héréditaire.

c.- Enfin, nous ne ferons que citer :

- la survenue de maladie d'ADDISON chez des diabétiques - rarissime,
- l'association de diverses manières de la maladie d'ADDISON à l'hypoparathyroïdisme et à une moniliase, sans qu'on entrevoie avec certitude, un lien solide entre ces 3 affections. Notons, là encore, la notion d'une incidence familiale (36).

Nous reviendrons plus loin sur ce dernier chapitre.

CHAPITRE III

SIGNES et EVOLUTION SPONTANE

Le tableau bien classique du syndrome addisonien avec ses quatre signes essentiels :

- asthénie,
- pigmentation,
- hypotension,
- troubles digestifs,

est trop connu pour qu'il soit utile d'en refaire la description. Nous nous attacherons plutôt aux caractères un peu spéciaux que donne à ces symptômes le terrain sur lequel ils évoluent.

1.- IL FAUT METTRE, en premier plan, chez l'enfant, les TROUBLES DIGESTIFS.

Dans notre observation personnelle, ils ont été les signes les plus précoces, essentiellement faits de vomissements et de douleurs abdominales, à prédominance épigastrique. Ces troubles ont eu rapidement un retentissement général important. Nous avons retrouvé cette richesse de la symptomatologie digestive dans la quasi totalité des observations rapportées, même pour les cas vus en dehors des poussées addisoniennes aiguës.

DEZIROT avait déjà noté que les troubles digestifs étaient une façon fréquente, chez l'enfant, d'entrer dans la phase apparente de la maladie, et tout spécialement par des vomissements sans autres caractères particuliers que leur grande facilité et la fatigue rapide qu'ils entraînent.

Suivant DEZIROT, la comparaison avec la forme de l'adulte s'établit ainsi :

	Adultes	Enfants
Constipation	11 %	11 %
Diarrhée	14 %	22 %
Vomissements	38 %	56 %

Ces vomissements sont particulièrement sévères dans les formes de la première enfance et WILLIAMS (12) les a notés 10 fois sur 13.

Parfois, ils sont remplacés par un simple état nauséeux comme dans le cas I de LAAGEL, où les nausées persistèrent 2 ans ½ avant l'apparition des vomissements.

L'anorexie, elle, est encore plus fréquente. Elle est globale et d'intensité variable, mais quasi constante. Parfois, l'entourage de l'enfant a noté une attirance pour l'alimentation salée : un besoin impérieux de sel est retrouvé dans 1/3 des cas par certains auteurs (33) plus fréquemment donc que chez l'adulte où on le signale dans 10 à 15 % des cas (45). WILKINS pense, d'ailleurs, qu'il ne faut pas attribuer à ce petit signe plus qu'une valeur d'orientation.

Contrairement à ce que l'on observe chez l'adulte, la diarrhée paraît être ici plus fréquente que la constipation et elle va provoquer une aggravation indiscutable de l'état clinique.

Au total, les statistiques concordent pour signaler dans la maladie d'ADDISON de l'enfant des troubles digestifs dans 85 % des cas (5 et 45). Même si l'enfant vomit peu ou même pas du tout, il faudra accorder une grande valeur à la stagnation ou à la chute de la courbe de poids.

A ce tableau, il convient d'ajouter les crises douloureuses abdominales : chez notre malade, elles ont été fréquentes et intenses. Cependant, elles paraissent, dans l'ensemble, être moins fréquentes que chez l'adulte. MONTI les a notées 3 fois sur 11, DEZIROT 11 fois sur 48. Elles peuvent être provoquées par pression des points électifs classiques ou, plus souvent, spontanées : épigastriques, dorsales ou localisées à l'hypocondre droit, à la fosse iliaque droite. Leur apparition est un élément de mauvais pronostic car elles font redouter la survenue d'une crise digestive aiguë dont on sait la gravité.

Le PIGMENTATION CONSTITUE le DEUXIEME SYMPTOME MAJEUR de la MALADIE,

Tant par sa fréquence que par sa valeur diagnostique considérable. Elle a été retrouvée dans 93,3 % des cas (5), ce qui répond aux chiffres trouvés chez l'adulte (94 % THORN).

"Brun-sépia", prédominant aux régions découvertes, aux zônes normalement pigmentées, aux plis de flexion, sur les cicatrices, elle est faite d'une coloration diffuse, parfois semée de taches sombres, parfois associée à des zônes vitiligineuses de pathogénie mystérieuse (33). Il s'y associe inconstamment une pigmentation en plaques de la muqueuse buccale, exceptionnellement une atteinte des muqueuses conjonctivales et génitale (17). Dans quelques cas, on a noté une extension aux cheveux et aux ongles. (23).

Signe capital qui a l'avantage d'attirer l'attention de l'entourage et du malade, la pigmentation apparaît à une date très variable au cours de la maladie. Dans notre cas personnel, la pigmentation a suivi les troubles digestifs de plusieurs mois et précédé de quelques semaines la crise aiguë qui provoquera la première hospitalisation. D'une couleur "gris-brun", elle resta longtemps assez modérée, mais s'aggrava au cours de la crise addisonienne aiguë. On a déjà noté que le traumatisme, pourtant minime, consistant en l'application d'un timbre tuberculinique provoqua une exagération de cette pigmentation qui attira spécialement l'attention. La pigmentation s'est assez rapidement atténuée sous l'effet du traitement, elle a actuellement pratiquement disparu.

Dans certaines observations, elle a pu précéder de plusieurs années, les autres signes de la maladie, comme dans les cas anciens de BARY (2 ans), DUFF (6 ans), DARIER (7 ans) (23) et d'autres, plus récents, de LAPLANE (presque 2 ans, la pigmentation ayant été, dans ce cas, le seul signe de la maladie jusqu'à sa période ultime (6), de GENNES (6 ans) (51). Elle peut, par ailleurs, apparaître très précocement au cours de la vie, à la 18ème heure dans un cas d'hypoplasie congénitale des surrénales (31).

Les études histo-chimiques ont montré que cette pigmentation est due à un dépôt anormalement abondant de mélanine pure dans les couches épidermiques (46). Mais la cause de ce dépôt excessif est encore controversée : le rôle invoqué autrefois de lésions des ganglions sympathiques et des nerfs splanchniques est resté une hypothèse non confirmée. La plupart des auteurs modernes pensent que cette pigmentation excessive doit être attribuée à la secrétion excessive d'une hormone mélanotrope, distincte de l'ACTH et secrétée par la pars intermedia de l'hypophyse (6).

Son taux sanguin normal serait de 1,8 µg/100 ml environ, très augmenté chez l'enfant (LAPLANE et BOLGERT) comme chez l'adulte addisoniens (70,71). Chez le sujet sain, cette hormone serait inhibée par un taux normal d'hormones cortico-surrénales dans le sang circulant. En fait, il reste encore des points à éclaircir dans l'étude de ce mécanisme.

3.- L'ASTHENIE.

C'est le troisième signe capital de la maladie d'ADDISON. Comme chez l'adulte, elle est variable, accrue par la fatigue et l'aggravation de la maladie. C'est une asthénie d'effort, objectivée par l'ergographie comme le soulignait déjà DEZIROT en 1898. Chez le petit enfant, elle est difficile à mettre en évidence (GEPPERT, 11). Il s'agit, dans tous les cas, d'une asthénie vraie, sans paralysie ; dans notre cas personnel, l'asthénie fut précoce, constante, et avait atteint, à l'entrée dans le service, un tel degré qu'elle interdisait à notre petite malade la moindre activité spontanée.

4.- L'IMPORTANCE des TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES, enfin :

A été diversement appréciée suivant les auteurs :

- pour certains, comme MOURIQUAND (50) l'hypotension est un élément quasi constant du syndrome addisonien de l'enfant, en opposition avec ce que l'on observe chez l'adulte, dont les chiffres tensionnels sont, le plus souvent, normaux en dehors des poussées.
- pour d'autres, au contraire, il est fréquent de constater une tension normale chez un enfant addisonien en dehors de toute poussée aiguë (GEPPERT, 11).

Nous avons retrouvé plusieurs observations qui viennent appuyer cette dernière opinion : la pression artérielle a été souvent trouvée à 10-6 ou 9-5, ce qui nous paraît être des chiffres voisins de la normale chez l'enfant. Il est évident, par contre, que le collapsus tensionnel est un élément constant du tableau de crise addisonienne aiguë ; la tension maxima est alors effondrée à 6 ou 5 cm. de mercure ou même moins, parfois imprenable au plus fort de la crise. Cette hypotension s'explique très aisément par la fuite du sodium, entraînant une réduction proportionnalle de la masse sanguine.

Parmi les autres signes retrouvés, signalons :

- la microcardie (49) très inconstante, objectivée par la téléradiographie du thorax,

- les troubles possibles de l'électrocardiogramme , en rapport avec une hyperkaliémie.

5.- Par ailleurs, ON A SIGNALE L'EXISTENCE POSSIBLE de :

a.- La fièvre : elle est très inconstante en dehors des poussées et des cas où s'associe, à la maladie d'ADDISON, une maladie infectieuse à germes banaux ou un autre foyer tuberculeux en évolution.

b.- Les accidents hypoglycémiques : sont, eux aussi, inconstants. On les rencontre surtout au cours des poussées de la maladie et dans les formes à troubles digestifs marqués, entraînant une carence d'apport glucidique. Ils sont également plus fréquents le matin, ce qui s'explique facilement par le jeûne nocturne. On a discuté des rapports de l'hypoglycémie des addisoniens avec les convulsions, accidents qui seraient assez fréquents chez ces malades. Déjà GERHARDT disait les avoir observées dans 2 cas sur 5, JAUDON (5) et WILKINS (45) les attribuent à l'hypoglycémie et les retrouvent tous deux dans 13 % des cas. Il ne s'agit pas toujours de convulsions sub-terminales et DEZIROT dit les avoir trouvées dans quelques cas plusieurs mois avant la mort. Dans un cas de WHITE (8), chez un enfant de 2 ans ½, les convulsions furent les premiers signes de la maladie.

c.- Les troubles génitaux : on possède, dans l'ensemble, peu de renseignements sur ce point particulier dans la maladie d'ADDISON de l'enfant. Pour SAINTON (47), la maladie peut entraîner, mais non de façon constante, un retard de développement génital. TALBOT (33) signale chez les sujets féminins atteints de maladie d'ADDISON, l'absence ou la rareté de la pilosité pubienne et axillaire jusqu'à l'âge de 14 ans-15 ans. Nous avons, par contre, relevé quelques observations dans la littérature où il était mentionné un développement correspondant à l'âge chronologique des caractères sexuels primaires et secondaires.

d.- Retentissement sur le développement général : Nous avons déjà signalé l'amaigrissement entraînant un déficit de poids par rapport à l'âge.

Nous avons vu, dans notre cas personnel, que la taille était en retard de 5,9 % en avril 1957 et 6,6 % en mai 1958, après un an de traitement. Nous n'avons pas trouvé de statistique étendue sur ce sujet.

Pendant longtemps, en effet, ce problème paraît avoir assez peu retenu l'attention des observateurs, d'autant plus que la courte durée de l'évolution de la maladie ne permettait d'avoir aucune donnée dynamique sur la croissance.

De plusieurs publications récentes, paraît ressortir la notion d'un retard appréciable de la croissance chez les enfants addisoniens. Ce n'est que dans le cas de BIE (26) que fut notée une taille nettement augmentée par rapport à la normale. La plupart des auteurs ont une opinion opposée. TALBOT et POTTER signalent que l'insuffisance surrénale a entraîné un profond trouble de croissance, lequel fut d'ailleurs rapidement réparé par un traitement associant la désoxycorticostérone et le chlorure de sodium et ils écrivent : "La relation entre surrénale et croissance est "mal connue, on peut penser que l'insuffisance surrénale peut avoir "un retentissement indirect par l'anorexie, les vomissements qu'elle "provoque". GREENBERG (13), chez un garçon de 11 ans, a noté une taille de 127,5 cm. soit un retard de 5,9 % sur la valeur moyenne donnée par les abaques de R. SCHOLLER.

Par ailleurs, l'examen radiologique a montré un âge osseux en retard de 4 ans sur l'âge chronologique.

En fait, nous pensons qu'il est difficile de tirer argument de l'avis d'observateurs qui ont à leur disposition seulement 1 ou 2 cas chacun. D'ailleurs, EHRENGUT (18) s'est attaché à étudier ce problème sur 16 cas. Les abaques ont montré que 4 cas (25 %) dépassent la taille normale, 4 cas (25 %) lui sont inférieurs et 8 autres (50 %) ont une croissance sensiblement normale. Une telle statistique est très proche de la courbe de répartition des sujets normaux.

e.- Enfin, pour être complets, signalons que la reprise d'une énurésie a été signalée par plusieurs auteurs, parfois chez de grands enfants (DEZIROT, CHEMIN, STRUGES, ALDIS (24) . On a formulé, pour expliquer ce symptôme, diverses hypothèses, parmi lesquelles une augmentation du débit urinaire par défaut de rétention d'eau et une asthénie des muscles sphinctériens.

f.- Quant aux troubles caractériels, ils sont surtout le reflet de l'asthénie diffuse ; de nombreux auteurs parlent ainsi "d'indolence" de phases de dépression, nous avons trouvé plusieurs observations où elle alternait avec une irritabilité anormale (51) remarquée par les parents. Pour les enfants d'âge scolaire, on a également noté une nette diminution des performances scolaires.

6.- L'EVOLUTION SPONTANEE.

Ce chapitre est dominé par le fait que, jusqu'au moment où fut introduit, en thérapeutique, l'acétate de désoxycorticostérone, l'évolution avait constamment une issue fatale. Seule variait d'un cas à l'autre la durée de cette évolution. Une telle constance dans l'issue finale fait mettre en doute l'exactitude du diagnostic porté dans quelques cas où l'on put parler autrefois de guérison spontanée de la maladie d'ADDISON. En effet, on sait que, pour que les signes apparaissent, il faut que la destruction des deux glandes soit quasi-totale et on a calculé que 1/10 du volume normal des surrénales serait suffisant pour maintenir un sujet en vie.

On peut donc penser que l'apparition des manifestations cliniques doit correspondre à l'épuisement quasi-total du pouvoir secréteur des cortico-surrénales. Ce qui a pu faire parler de "guérison spontanée" est plutôt, pensons-nous, l'existence de rémissions prolongées, parfaitement possibles, dans le cours inéxorable de la destruction surrénale. Cette maladie évolue, en effet, spontanément par poussées, chez l'enfant, comme chez l'adulte :

Toute infection, même minime, tout traumatisme physique ou moral sont susceptibles de déclencher cette poussée. A ce moment, tous les symptômes s'exacerbent, le tableau se complète : asthénie confinant à la prostration, troubles digestifs majeurs, tels que nous les avons décrits à deux reprises chez notre petite malade, douleurs abdominales, hypotension, chute de poids, exagération de la pigmentation, fièvre possible. L'apparition de ces crises est toujours de très sérieux pronostic et doit faire craindre à tout moment une issue fatale prochaine parfois précédée de convulsions.

Ainsi, JAUDON (5) note que dans 32,2 % des cas qu'il a réunis, la mort survient dans un tableau de coma addisonien avec troubles digestifs et, souvent, des convulsions ; l'hypoglycémie à ce moment est fréquente, puisque l'on a trouvé des taux de 0,22 g/litre de sang (11).

Dans un certain nombre de cas, les convulsions sont survenues brutalement, isolées de la grande crise digestive et elles ont précédé la mort de quelques minutes ou de quelques heures.

Parfois encore, et ceci avec une fréquence non négligeable, la mort a été subite. Cette éventualité, déjà notée autrefois par DEZIROT, FINKELSTEIN, a été retrouvée également par WILLIAMS (12) , 6 fois sur les 13 cas observés dans la première enfance. On connait mal les raisons de cette terminaison brutale. TROUDET, dans sa thèse (53) consacrée à ce sujet, après avoir passé en revue les diverses causes possibles, invoque avec CACHERA, ROUZAUD et COURTENAY, un réflexe d'inhibition bulbaire entraînant un arrêt cardiaque. L'antidote de ce réflexe néfaste serait l'adrénaline, que l'addisonien est incapable de secréter par destruction de sa médulla. Nous nous demandons, quant à nous, si une élévation rapide de la kaliémie, fréquente chez l'addisonien, n'est pas capable de provoquer parfois cet arrêt cardiaque brutal identique à ce que l'on observe en expérimentation chez l'animal.

Enfin, la mort peut survenir au terme d'une cachexie croissante ou du fait d'une autre affection simultanée, telle qu'une lésion tuberculeuse.

Quoiqu'il en soit, la durée de vie moyenne des enfants après l'apparition des premiers signes de leur maladie d'ADDISON est relativement brève, plus courte que chez l'adulte.

Nous n'avons trouvé, dans les différents articles sur ce sujet, aucune étude statistique sur une éventuelle différence de rapidité évolutive suivant l'étiologie. On sait que, chez l'adulte, par contre, la forme liée à une rétraction corticale a la réputation d'avoir une évolution plus lente que la forme tuberculeuse.

FINKELSTEIN et NOBECOURT trouvent, dans leurs statistiques, que 2/3 des malades sont morts dans un délai inférieur à 1 an. L'évolution peut être très courte, 3 semaines par exemple chez un enfant de 18 mois. Dans le cas de WELSH (12) on a vu la pigmentation et le collapsus apparaître à l'âge de 18 heures et la mort survenir 6 heures plus tard. JAUDON a noté que la durée d'évolution spontanée avant 1946 s'était étagée entre 3 jours et 4 ans et que 55,6 % des malades étaient décédés au cours des 7 premiers mois de leur maladie. Il faut cependant signaler les cas où la pigmentation existait seule plusieurs années avant tout autre signe. On peut ainsi penser que la durée d'évolution a pu atteindre, chez certains enfants, 6 à 7 ans, mais il ne s'agit, en fait, que de cas exceptionnels et il faut, nous semble-t-il, retenir la grande fragilité de l'enfant addisonien à toutes les "agressions" et la rapidité d'évolution de sa maladie.

Nous verrons que, fort heureusement, nous disposons maintenant de moyens thérapeutiques dont la puissance ne doit pas cependant faire écarter toutes réserves quant au pronostic de la maladie.

CHAPITRE IV

EXAMENS PARACLINIQUES

Quelqu'évocateur que soit le tableau clinique, on doit toujours demander au laboratoire et à la radiologie une confirmation du diagnostic.

A.- LA RADIOLOGIE DOIT ETUDIER :

1.- Le THORAX de l'ENFANT.

A la recherche d'images anormales des champs pulmonaires : séquelles calcifiées du chancre d'inoculation tuberculeuse comme chez notre malade ; très rarement, nous avons noté, dans les autres observations, la notion d'images de tuberculose pulmonaire évolutive, dont on devine l'importance pour la conduite ultérieure du traitement. Sur le même cliché, on notera parfois l'existence d'une microcardie que nous avons déjà évoquée.

2.- Les RADIOGRAPHIES de la REGION LOMBAIRE.

Elles chercheront à mettre en évidence des calcifications témoignant de lésions tuberculeuses surrénales. Mais nous avons noté, à plusieurs reprises, des observations où cet examen ne montra rien d'anormal alors que l'autopsie vint ultérieurement révéler l'existence de lésions caséeuses. 1ère réserve : une radio normale n'élimine pas le diagnostic de tuberculose surrénale.

Par ailleurs, il semble bien que l'on ne puisse, comme on fut tenté pendant longtemps de le faire après la première description de ROLLESTON en 1914, établir l'équation :

présence de calcifications = tuberculose surrénale

Ainsi CAFFEY, cité par WILKINS (45) a rapporté 5 cas de calcifications surrénales bilatérales découvertes par examen systématique, chez des enfants ne présentant aucun signe d'insuffisance

surrénale. Trois de ces 5 enfants avaient des réactions cutanées négatives à la tuberculine. On sait d'ailleurs que la calcification est un mode de transformation banale de tissus pathologiques ou cicatriciels. C'est ainsi que dans les surrénales, on a pu invoquer, en dehors de la tuberculose, le rôle favorisant des troubles du métabolisme calcique, de tumeurs et surtout d'hémorragies surrénales, notamment secondaires à un traumatisme obstétrical (72, 73 et 74). Une fois a été retrouvé, à l'origine de cette calcification, un syndrome de NIEMAN-PICK chez une garçon de 6 ans (75). Donc, 2ème réserve : la présence de calcifications n'impose pas le diagnostic de tuberculose surrénale.

B.- L'ELECTROCARDIOGRAMME

Peut montrer, chez l'enfant comme chez l'adulte, des altérations d'ailleurs très inconstantes. Nous avons déjà signalé qu'elles étaient le plus souvent en rapport avec une hyperkaliémie.

C.- L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

Est souvent perturbé. Nous avons mentionné plus haut, les anomalies de rythme et d'ondes observées chez notre petite malade. DE GENNES pense que ces modifications s'observent chez 70 % des malades : la lenteur du rythme de base, confirmée par GREENBERG (13) et une sensibilité à l'hyperpnée paraissent en être les troubles les plus constants.

D.- Le SYNDROME HEMATOLOGIQUE

Comme dans notre observation personnelle, nous avons noté, dans de nombreux cas, tels ceux de LAPLANE (6) MOURIQUAND (50), une anémie dont la constatation est, d'ailleurs, classique dans la maladie d'ADDISON. Elle est aux environs de 3.500.000, parfois moins (50). Ces chiffres sont à apprécier compte tenu de l'hématocrite. Le taux d'hémoglobine est souvent abaissé, mais proportionnellement moins que celui des globules rouges et la valeur globulaire est, le plus souvent, aux alentours de la normale, parfois nettement élevée = (1,21) dans le cas de MOURIQUAND.

Les causes de cette anémie sont mal connues et MEDURI s'est attaché à l'étude de cette question : sur un groupe de 4 malades, il a noté la diminution des globules rouges, du taux d'hémoglobine mais aussi une hyposidérinémie et une hypotransferrinémie. Chez l'un de ces malades, il fut possible de démontrer une diminution de la capacité d'absorption intestinale du fer. Le traitement par les extraits cortico-surrénaux a pratiquement ramené à la normale ces différents taux (52). Il semble que l'on puisse invoquer le rôle de carences multiples à l'origine de ces anémies (rôle de la vitamine C en particulier ?).

Pour les globules blancs, il est banal de constater une augmentation des globules à affinités éosinophiles par mm3 de sang circulant.

E.- Le SYNDROME HUMORAL

- Les ELECTROLYTES du PLASMA.

Le schéma maintenant bien classique est le suivant:

- diminution du chlore et du sodium
- augmentation du potassium.

Si ces modifications sont constantes au cours des poussées évolutives, nous avons noté, dans un bon nombre de cas, des chiffres peu modifiés.

Ainsi, dans le cas de GEPPERT (11) on trouve :
Na = 3 ½ g./l et K = 0,225 g./litre

- dans le cas de GREENBERG (13) au cours de vomissements :
Cl = 88,6 meq/l, Na = 140 meq, K = 5 meq/l.

- pour WILKINS, on a pu observer jusqu'à :
Na = 120 meq, K = 6 ou 7 meq.

- par contre, dans le cas de LAPLANE (6)
Na = 3,40 g/l, K = 0,212 g/l,

alors que la malade n'a aucun autre symptôme que sa pigmentation.

WILKINS attache une très grande valeur à l'hyperkaliémie qui serait un argument diagnostique différentiel avec les déshydratations d'origine entérale, banales chez l'enfant.

2.- Le TAUX de la GLYCEMIE.

Chez l'enfant addisonien, il est un peu abaissé à 0,75-0,80 g. (48), mais souvent aux alentours de 0,90 à 1 g. en dehors des poussées (50). Celles-ci, par contre, peuvent effondrer le taux de la glycémie, comme dans le cas n° 1 de WILLIAMS (12) où le chiffre descendit à 0,17 g/l. Nous avons déjà signalé la part importante que de nombreux auteurs attribuent à l'hypoglycémie dans l'origine des convulsions.

Naturellement, dans les quelques cas où elle a été étudiée, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a montré un aplatissement de la courbe. Il ne saurait être question de pratiquer un test à l'insuline en raison des dangers qu'il présente chez ces enfants.

3.- L'AZOTEMIE.

Est, en général, normale, sauf pendant les poussées où son chiffre peut s'élever, comme dans notre cas personnel. On a invoqué, à l'origine de ce fait, l'hémoconcentration, la diminution du flux rénal, le "manque de sel".

4.- La RESERVE ALCALINE.

Il est habituel de la trouver diminuée à 35-40 volumes au cours des poussées aiguës, l'importance des vomissements entraînant une perte prépondérante de Na.

5.- QUANT à l'ETUDE du METABOLISME des COMPOSES SOUFRES :

Elle a vu diminuer considérablement l'intérêt qu'on lui porte depuis la découverte des méthodes de dosages hormonaux incomparablement plus précises.

En résumé, il faut souligner, avec DE GENNES, que le syndrome humoral est souvent peu perturbé en dehors des poussées, comme dans le cas IK de LAAGEL (4) et que sa valeur diagnostique est réduite.

6.- D'une toute autre valeur est l'ETUDE des DOSAGES HORMONAUX : 17 cétostéroïdes et 17 hydroxycorticoïdes urinaires.

Mais il faut remarquer d'emblée qu'il existe un certain nombre de causes d'erreurs à éliminer :

- dilution ou concentration excessive des urines,
- perte d'une partie des urines de 24 heures
- les méthodes de dosages sont nombreuses, elles peuvent donner des résultats différents.
- si l'on connaît bien les chiffres normaux de l'excrétion urinaire chez l'adulte, il n'en a pas été de même chez l'enfant jusqu'à ces dernières années et l'on trouve de grandes variations du taux considéré comme normal suivant les auteurs.

Il nous semble que l'étude de MM. M. LELONG et M.F. JAYLE, (56) présente le maximum de garanties à cet égard, tant par l'importance du matériel utilisé que par l'unicité des méthodes de dosage. Il faut souligner l'intérêt de faire pratiquer ces dosages par un laboratoire utilisant une technique connue, étalonnée sur un grand nombre de sujets du même âge.

Ceci renforce la valeur diagnostique des dosages hormonaux qui ont été pratiqués chez notre malade par le même laboratoire et avec les mêmes techniques : chez une petite fille normale de 8 ans, la valeur moyenne de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes est de 1,6 mg/24 h. en moyenne. Nous avons trouvé, avant tout traitement, 1,75 mg/24 h., taux par conséquent pouvant être considéré comme normal. Mais quelques jours après l'interruption d'un traitement de plusieurs mois, l'excrétion était de 0,25 mg. par 24 heures (Novembre 1957).

Des résultats voisins furent obtenus dans un cas de GILLOT et SENDRA (48). En fait, le plus souvent, on a noté une diminution du taux des 17 cétostéroïdes urinaires = 1,5 mg/24 h. chez une fille de 13 ans (chiffres normaux = 4 à 6 mg. suivant la technique employée dans ce cas (50), 0,54 mg/24 h. chez une malade de 12 ans (34) , 0,12 mg/24 h. chez un addisonien âgé de 20 mois (11) ou même excrétion nulle dans un certain nombre de cas.

Cette inconstance dans ces résultats isolés obligé à ne leur accorder qu'une valeur modérée : comme nous le verrons plus loin, ils prennent leur valeur dans le cadre d'une exploration dynamique de la surrénale par stimulation à l'ACTH.

Quant à l'excrétion urinaire des métabolites de la fraction glycogénique 17 hydroxycorticoïdes :

Rappelons que leur chiffre normal croît de façon linéaire de 0,45 mg. (à 6 mois) à 4 ou 4,5 mg. à 16 ans (56).

Dans notre cas, ils étaient à 0,38 mg/24 h. , lors du 3ème test à l'ACTH.

Le dosage hormonal dans le plasma est une méthode d'apparition plus récente

Et, semble-t-il, plus sensible, malheureusement de technique plus délicate et nous n'avons pas trouvé d'étude portant sur un groupe assez important d'enfants pour pouvoir indiquer des valeurs moyennes de référence.

Pour NELSON, cité par GREENBERG (13) le taux normal chez l'adulte serait de 5 à 10 microgrammes pour 100 millilitres de plasma et ce chiffre tomberait aux environs de 0 chez les malades addisoniens. Nous n'avons pas retrouvé d'étude similaire effectuée chez l'enfant, normal ou addisonien.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose, nous l'avons vu, sur la réunion d'un certain nombre de signes que nous avons étudiés plus haut. Rappelons que parmi eux ce sont la pigmentation, l'asthénie, les troubles digestifs, groupés de façon variable d'un malade à l'autre, qui amènent, le plus souvent à envisager ce diagnostic. Beaucoup plus rarement, ce seront des signes d'hypoglycémie, des convulsions, une hypotension qui seront révélateurs. Certes, il est des cas relativement faciles, où tout concorde pour affirmer ou nier l'existence d'une maladie d'ADDISON. Mais il est toujours préférable d'en demander la confirmation par des examens paracliniques. Nous avons étudié déjà les résultats que l'on peut attendre de la radiologie, des enregistrements électriques, des bilans humoraux et pour chacune de ces méthodes, souligné les réserves qui s'imposent. Aussi bien les cas difficiles ne sont pas rares où il sera nécessaire de pousser plus avant l'exploration paraclinique de la valeur fonctionnelle des surrénales. Dans l'ensemble, les épreuves proposées diffèrent peu de ce qu'elles sont chez l'adulte, aussi nous contenterons-nous d'en rappeler brièvement les résultats :

Des épreuves
- de déchloruration (test de WILDER)
- de surcharge en potassium (HARROP et CUTLER)
- de sensibilité à l'insuline.

Nous nous contenterons de dire qu'elles doivent être formellement proscrites en raison des dangers redoutables qu'elles font courir au malade s'il est atteint d'une maladie d'ADDISON.

Beaucoup plus utile, est le test de ROBINSON-POWER-KEPLER.

Sans danger, il a en outre l'avantage d'être de technique facile, n'exigeant, pour tout matériel, qu'une éprouvette graduée et un densimètre . Dr GENNES accorde à ce test une très grande valeur.

Après ingestion d'eau, l'absence d'une augmentation prompte de la diurèse avec diminution parallèle de la densité urinaire aurait, pour cet auteur, une valeur non seulement qualitative pour le diagnostic, mais encore quantitative, permettant d'apprécier l'importance de l'insuffisance surrénale. Nous avons trouvé une perturbation de ce test dans la plupart des cas où il a été pratiqué, mais nous devons mentionner ici l'opinion de WILKINS qui met en doute sa constance et sa spécificité. De fait, nous avons trouvé quelques cas où la valeur obtenue restait dans les chiffres normaux (13) tout au moins en dehors des poussées.

Dans l'ionogramme :

C'est à l'hyperkaliémie que l'on accordera le plus de valeur.

La place de premier plan revient, en fait, au test à l'ACTH décrit par THORN et FORSHAM en 1948.

On sait que cette hormone a pour effet de stimuler la cortico-surrénale.

- Comment apprécier cet effet de stimulation ?

= Différents témoins ont été proposés :

- étude du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{créatinine}}$, à peu près abandonnée actuellement.
- étude de la chute du taux des éosinophiles circulants.
- dosage des 17 cétos et 17 hydroxystéroïdes dans les urines, dosagés des stéroïdes plasmatiques.

Mais il faut savoir s'entourer d'un grand luxe de précautions pour obtenir un résultat interprétable :

- savoir que les résultats varient suivant la méthode d'administration de l'ACTH. On a ainsi proposé l'ACTH ordinaire intramusculaire, l'ACTH-retard intramusculaire, la perfusion intraveineuse d'ACTH en solution très diluée. Cette dernière méthode nous paraît devoir être évitée en raison des dangers de choc qu'elle peut provoquer.

- on a proposé aussi l'administration répétée d'ACTH, afin de pouvoir différencier une insuffisance d'une simple inactivité fonctionnelle transitoire du corte x surrénal. On a pu proposer ainsi un test étalé sur 3 jours.

. le phénomène de la chute des éosinophiles est loin d'être caractéristique de la réponse cortico-surrénale à l'effet stimulant (45).

. Pour les dosages hormonaux, nous avons déjà souligné toutes les causes d'erreurs qui pouvaient en entacher les résultats.

Aussi, avons-nous trouvé dans la littérature consacrée à la physiopathologie de la surrénale de l'enfant, un très grand nombre de variantes du test de THORN. Cette multiplicité entraîne un grand risque de confusion et nous pensons qu'il est préférable de confier cet examen, pour pouvoir lui reconnaître ensuite quelque valeur, à un laboratoire dont la technique est déjà étalonnée par un grand nombre de dosages chez le sujet normal.

Ainsi, les travaux récents de MM. LELONG et JAYLE sur ce point (63) nous ont-ils fourni une table de référence d'autant plus intéressante que les dosages dans notre cas personnel ont été effectués dans les mêmes conditions.

Enfin, on associera aux études hormonales le dosage des éosinophiles afin de diminuer le plus possible les causes d'erreurs.

Il nous faut également rappeler que la réponse de la surrénale à l'ACTH, ou tout au moins les manifestations que nous en pouvons saisir, ont un horaire d'apparition variable suivant les techniques et aussi les malades. La plupart des auteurs pensent qu'il faut fractionner les prélèvements, le plus souvent effectués à la 6ème, 12ème et 24ème heure. Pour les urines, les dosages des jours suivants peuvent être d'un grand intérêt.

Résultat :

Ceci étant, on conçoit quelle énorme valeur conserve ce test de THORN, permettant une appréciation du fonctionnement habituel de la surrénale et de sa possibilité de s'adapter à une stimulation lui demandant un effort supplémentaire.

1.- La réponse normale des éosinophiles circulants est une diminution de leur taux de 50 % au moins. Dans notre cas, la diminution des éosinophiles fut minime.

2.- L'étude des 17 cétos et 17 OH stéroïdes montre leur augmentation très insuffisante ou même nulle après l'administration d'ACTH chez l'enfant addisonien.

Rappelons que, chez notre malade, le chiffre des 17 cétostéroïdes urinaires s'est abaissé après l'administration d'ACTH :

- la 1ère fois : de 1,75 mg/24 h. à 0,47 mg/24 h.
- la 2ème " : de 1, 3 mg/24 h. à 0,35 mg/24 h.
- la 3ème " : de 0,25 mg/24 h. à 0,06 mg/24 h.

alors que chez une enfant normale du même âge, l'excrétion devrait atteindre une valeur moyenne de 2,5 à 3 mg/24 h.

Comme chez notre malade, nous avons trouvé, dans un certain nombre d'observations, un taux d'excrétion urinaire notable avant toute stimulation (1 mg/24 h. et plus). Mais, dans tous les cas, il n'y eut pas d'augmentation de l'excrétion sous ACTH (48). LAIDLAW (61), GREENBERG (13) pensent que l'on peut attribuer ces faits à l'existence des reliquats de tissu cortico-surrénal fonctionnel. Ceux-ci sont stimulés au maximum par le taux d'ACTH circulant et leur rendement ne peut être accru quelle que soit la dose d'ACTH supplémentaire que l'on emploie.

Hormones plasmatiques et Test de THORN.

WILKINS (45) admet que, quand on peut l'utiliser, la meilleure méthode est l'étude du taux des 17 OH corticoïdes sanguins et urinaires avant et après l'administration d'ACTH.

C'est cette dernière méthode qui donnerait les appréciations les plus exactes du cortex surrénal. WALLACE a ainsi trouvé des taux de 0 à 20 microgrammes/100 ml. ,(donc existence d'une grande échelle de possibilités,)mais aucune augmentation sous ACTH.

Quant au cas n°II de GREENBERG (13) où ces dosages furent pratiqués, aucune valeur mesurable des 17 OH corticoïdes sanguins ne fut trouvée, avant et 5 heures après l'administration de 80 unités d'ACTH dans un "gel-retard".

Nous retiendrons donc, de tous ces examens, la valeur capitale du test de THORN, test d'exploration dynamique de la valeur du cortex surrénal. GREENBERG (13) souligne bien que dans ses 2 cas, seuls les dosages hormonaux sanguins et urinaires ont permis de fonder un diagnostic correct.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Chacun des symptômes pose toute une série de problèmes diagnostiques. Nous n'évoquerons que les plus importants par leur fréquence.

1°- Les TROUBLES DIGESTIFS : on sait la fréquence avec laquelle ils sont rencontrés chez l'enfant et la multiplicité des problèmes qu'ils posent. Le plus classique est, évidemment, le diagnostic avec une affection imposant une sanction chirurgicale d'urgence :

- anorexie,
- vomissements
- constipation et douleurs abdominales

doivent faire éliminer la possibilité d'une crise appendiculaire. D'ailleurs, nous avons trouvé plusieurs observations où l'enfant, entré dans la maladie d'ADDISON par une grande crise aiguë, a été admis dans un service chirurgical, parfois même opéré. On conçoit l'importance de cette erreur quand on sait toute la gravité de l'intervention la plus minime chez l'enfant addisonien.

A l'opposé, il faudra savoir ne pas se contenter de diagnostics faciles : déshydratation d'origine entérale ou "vomissements acétonémiques". Nous devons d'ailleurs reconnaître que le diagnostic étiologique exact de ce grand syndrome digestif n'a été porté le plus souvent que secondairement, après une phase de traitement symptomatique.

2°- NOUS AVONS EGALEMENT SIGNALE, dans notre cas personnel, le difficile diagnostic avec une méningite tuberculeuse, tant étaient profonds les troubles de la conscience, la photophobie, l'hostilité de notre petite malade, auxquels s'associaient une cuti-réaction positive et la présence du signe de KERNIG. Aucun des signes différentiels proposés par SERGENT quand il étudia ce problème n'a de valeur absolue et, par conséquent, au moindre doute, ne pas hésiter à pratiquer la ponction lombaire qui tranchera le diagnostic.

3°- La PIGMENTATION DEVRA ETRE DISTINGUEE du hâle solaire banal, de la pigmentation de la phtiriase, à topographie inverse, de l'intoxication argyrique, avec son anamnèse d'exposition au toxique, de la pellagre et, enfin, beaucoup plus simplement, de la pigmentation raciale. Il nous semble que l'on doive accorder un grand intérêt à l'exagération de cette pigmentation sous l'effet d'une irritation cutanée. Ici, ce fut le Patch-test qui mit en évidence ce phénomène et contribua à orienter le diagnostic.

4.- L'ASTHENIE d'EFFORT (à différencier de la psychasténie survenant dès le matin, au réveil) la fièvre, les convulsions, les signes cardio-vasculaires, la cachexie pseudo-tumorale peuvent poser autant de problèmes particuliers. Dans tous les cas, on recherchera l'association possible avec des troubles digestifs et une pigmentation, sachant que ces manifestations sont parmi les plus fréquentes de la maladie.

5.- Nous avons déjà évoqué les diagnostics que peut faire envisager l'EXISTENCE de CALCIFICATIONS SURRENALES sur une radiographie lombaire.

6.- Il faut séparer nettement de la maladie d'ADDISON de l'enfant le SYNDROME d'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE, également connue en France sous le nom de syndrome de DEBRE-FIBIGER. Peut-être, le cas de BELAYEFF en est-il l'exemple. En tous cas, les observations de BUTLER, ROSS et TALBOT (1939), de DJHUIZEN et BEHRS, rapportées par JAUDON (5) nous paraissent être un exemple frappant de cette confusion possible. Le syndrome de DEBRE-FIBIGER peut, en effet, se révéler par des crises d'insuffisance surrénale, évoquant les crises addisoniennes aiguës, et l'on conçoit que leur diagnostic étiologique soit difficile quand ces crises surviennent avant toute manifestation nette de l'hyperfonctionnement androgène. Le taux anormalement élevé des 17 cétostéroïdes urinaires contribuera à redresser ce diagnostic.

7.- Il FAUT DISTINGUER, chez l'enfant comme chez l'adulte, la maladie d'ADDISON d'une INSUFFISANCE SURRENALE, manifestation secondaire d'un hypopituitarisme. Même si les dosages hormonaux montraient un taux bas d'hormones circulantes et excrétées, ces taux s'élèveront par l'épreuve de l'ACTH. Nous n'avons pas retrouvé d'observation certaine de maladie d'ADDISON d'origine pituitaire, malgré le cas rapporté chez un garçon de 12 ans par BOULET et MIROUZE (69) ; il est difficile, dans ce cas, d'affirmer le diagnostic de maladie d'ADDISON vraie, d'autant plus que la pigmentation était absente du tableau clinique.

8.- Enfin, dans certains cas, tel le nôtre, l'association de signes surrénaliens déficitaires à une fièvre élevée a pu faire envisager la possibilité d'un syndrome d'insuffisance fonctionnelle au cours d'une septicémie, d'une brucellose, etc... Là encore, les examens de laboratoire s'avèrent indispensables au diagnostic.

CHAPITRE VI

ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

La lecture des observations précédemment publiées nous a montré, dans quelques cas, l'association à la maladie d'ADDISON de l'enfant de syndromes assez particuliers pour avoir soulevé quelques problèmes pathogéniques et thérapeutiques particuliers.

I.- MALADIE d'ADDISON
HYPOPARATHYROIDISME et MONILIASE SUPERFICIELLE

(Réf. 10, 36, 37, 38).

Ces trois syndrômes ont été retrouvés avec une fréquence suffisante pour entraîner les qualificatifs de "maladie familiale juvénile". WHITAKER note que 13 cas ont été rapportés, répartis dans 9 familles : dans aucun de ces cas, le malade n'avait plus de 10 ans quand fut notée la première manifestation clinique du syndrome.

La moniliase a toujours précédé,de 3 mois à 15 ans, l'hypoparathyroïdisme ou l'hyposurrénalisme de type addisonien.

L'évolution spontanée fut constamment fatale et chez le malade de WHITAKER, l'examen montra :

- une atrophie des surrénales du type cytotoxique,
- une disparition complète des parathyroïdes,
- l'absence de moniliase au niveau de l'une ou l'autre de ces glandes.

Ces constatations font exclure la possibilité d'action destructrice directe des monilias sur les parenchymes glandulaires : on n'a pu mettre non plus en évidence une action à distance par diffusion d'une toxine. Pour les auteurs , la moniliase serait une complication des déficits glandulaires, les manifestations cutanées de ces carences étant considérées par eux comme fréquentes.

En fait, les 3 syndromes ne sont pas toujours retrouvés au complet et l'on a noté :

- soit l'association HYPOPARATHYROIDISME + ADDISON
- soit MONILIASE + ADDISON.

Pour la première de ces deux associations, dans le cas de PAPADATOS, on a noté que la maladie d'ADDISON a suivi de 4 ans ½ l'apparition de l'hypoparathyroïdisme. Mais on a décrit des cas où les dates d'apparition furent inversées. Dans l'ensemble, on a noté que l'apparition de l'hypocorticisme tendait à diminuer les effets de l'hypoparathyroïdisme, qu'aggravait, au contraire, l'administration d'hormones cortico-surrénales (37). L'étiologie tuberculeuse ou mycosique pouvant être exclue, le rôle de l'hypophyse (aucune lésion anatomique caractéristique) entre ces deux carences endocriniennes n'étant pas démontré, on a tiré argument de la survenue de plusieurs cas de ce curieux syndrome dans la même famille pour en faire une maladie à prédisposition familiale (10), ce qui reste d'ailleurs à démontrer.

II.- MALADIE d'ADDISON et HISTOPLASMOSE

(Réf. 39 et 40).

CRISPELL rapporte l'observation d'un enfant de 4 ans ½ chez qui fut porté le diagnostic de maladie d'ADDISON. Il eut plusieurs manifestations viscérales d'histoplasmose avant sa mort au cours d'une crise addisonienne aiguë. L'autopsie montre la destruction complète du tissu surrénal, avec lésions caséeuses, aspect inflammatoire granulomateux et cellules géantes. Dans les aires caséeuses, le laboratoire mit en évidence la présence d'organismes type "histoplasma capsulatum".

On signale que sur 103 cas d'histoplasmose réunis par 12 auteurs, 36 avaient, à l'autopsie, des lésions surrénales, dont 15 avaient présenté des signes cliniques d'insuffisance surrénale.

III.- MALADIE d'ADDISON et DIABETE SUCRE

Nous avons trouvé deux fois cette association rarissime chez des sujets de moins de 15 ans : dans le cas de FABER (35) un garçon de 12 ans, chez qui le diabète a précédé la maladie d'ADDISON ; dans l'observation de GOULD (34) le diabète a également précédé les troubles surrénaux.

Dans les deux cas, on a noté une diminution progressive des besoins en insuline, ce qui provoqua, dans le cas de FABER, une alternance de crises hypoglycémiques avec les crises addisoniennes. Dans le cas de GOULD, les crises addisoniennes répétées se sont accompagnées d'hypoglycémie. A l'autopsie, l'aspect de la surrénale était celui d'une "rétraction corticale" et celui du pancréas montrait une diminution frappante du nombre et de la taille des ilôts de LANGERHANS. L'hypophyse ne montrait que les modifications secondaires habituelles à l'hypocorticisme (CROOKE et RUSSEL), ce qui a fait mettre en doute le rôle primitif de l'hypophyse dans cette association.

IV.- Du CAS UNIQUE de HARRIS-JONES

(Réf. 41)

Nous dirons seulement qu'il associait à une paraplégie spastique héréditaire, une maladie d'ADDISON chez deux frères. A propos de ces cas observés chez des adultes, les auteurs rapportent que cette association peut aussi se voir chez l'enfant (cas de BORGHINI atteignant une femme et son fils) et en tirent un argument en faveur d'une prédisposition familiale à la maladie d'ADDISON dans certains cas.

CHAPITRE VII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous ne nous attarderons pas à l'étude histologique du cortex surrénal de l'enfant normal, Avec MOERI (76) dont l'étude très complète peut servir de référence sur ce point, nous nous contenterons de rappeler que les surrénales de l'enfant sont en état de remaniement constant de la naissance à la puberté, non seulement quant à leurs dimensions, mais aussi quant à leur aspect histologique : les remaniements sont particulièrement intenses à la période néo-natale.

1.- NOUS AVONS VU que la CAUSE LA PLUS FREQUENTE de MALADIE d'ADDISON CHEZ L'ENFANT EST LA TUBERCULOSE.

Celle-ci réalise une destruction massive, ne laissant subsister que quelques ilôts normaux, représentant à peine 1/10 de la glande. L'aspect est celui de toute lésion tuberculeuse caséeuse avec présence de follicules tuberculeux typiques. Parfois, on tombe sur un caséum en voie de ramollissement, beaucoup plus souvent sur des transformations fibreuses ou fibrocalcaires banales. Enfin, les lésions sont parfois si diffuses que toute trace de la glande a disparu.

Signalons que l'on trouve parfois un autre foyer tuberculeux (pulmonaire, rénal, osseux) beaucoup plus fréquemment des lésions tuberculeuses, des ganglions lymphatiques mésentériques, ainsi qu'une extension possible au sympathique abdominal. La médullo-surrénale est, le plus souvent, touchée par le processus tuberculeux, et l'on sait le rôle prédominant, dans la pathogénie de la maladie d'ADDISON , qui fut attribué autrefois à ces lésions du sympathique et de la médullo-surrénale.

2.- DEUXIEME CAUSE POSSIBLE de la maladie d'ADDISON chez l'enfant : l'HYPOPLASIE. Macroscopiquement, il s'agit de surrénales petites : WELSH et BURCH-LEHLIN par exemple(31) trouvent une surrénale gauche égale à 1/3 du volume normal et absence totale de surrénale droite.

Histologiquement, on note, le plus souvent, la persistance de quelques ilôts cellulaires, d'aspect fonctionnel normal, plus ou moins enserrés dans une gangue de tissu fibreux. SIKL (7) insiste bien, dans son cas personnel, sur l'absence de signes inflammatoires ou hémorragiques. Sur les coupes, on notait la rareté des cellules de type cortical, paraissant isolées parmi les cellules de type [illegible]. GEPPERT note (11) avoir trouvé 2 surrénales petites, 1 g. et 1,50 g. dont l'étude histologique a montré que la plus grande partie du cortex était remplacée par du tissu fibreux. On ne trouvait ni l'aspect tuberculeux, ni surtout l'infiltration lymphocytaire qui accompagne si curieusement la forme de maladie d'ADDISON individualisée sous le nom de rétraction corticale ou atrophie primitive.

3.- Celle-ci, TROISIEME ASPECT ETIOLOGIQUE de la maladie, possède des caractères histologiques qui lui sont propres : nous ne pouvons que renvoyer à l'étude si complète faite à plusieurs reprises par DE GENNES : "Atrophie surrénale, intégrité médullaire, disparition quasi totale "des cellules corticales à l'exception de quelques ilôts témoignant "d'un effort de régénération...

"Autres faits importants, on a constamment noté l'absence " de réaction fibreuse importante et la présence d'une infiltration "serrée à cellules rondes dont la majorité est constituée par des "lymphocytes". (DE GENNES).

A ce tableau paraissent correspondre plusieurs cas chez l'enfant, tels celui (46) où chaque surrénale chez un garçon de 5 ans pesait 0,50 g., soit 25 % environ du poids normal à cet âge, le cas de SNELLING (49) et celui de BURDICK et collaborateurs (9) où les 2 surrénales pesaient respectivement 0,54 g. et 0,44 g. soit ½ du poids normal pour un enfant du même âge.

A côté de ces trois formes, les autres causes de maladie d'ADDISON sont tellement exceptionnelles qu'il nous paraît inutile d'en envisager une description anatomique systématique.

4.- SIGNALONS QUE, en dehors des SURRENALES, plusieurs auteurs ont noté, chez des enfants morts de maladie d'ADDISON :

1.- Une pigmentation viscérale (2 cas chez MEZIROT, également pour LAAGEL

2.- Une hypertrophie des organes lymphoïdes, d'aspect banal quand on sai l'effet inverse de la cortisone sur ces organes.

3.- Au niveau de l'hypophyse, rappelons les travaux de CROOKE et RUSSEL sur la diminution des cellules chromophiles, l'augmentation des cellules chromophobes, l'apparition de cellules basophiles anormales. Ces modifications ont été retrouvées chez l'enfant, et sont interprétées comme des manifestations hypophysaires secondaires à l'insuffisance surrénale, quelle que soit son étiologie.

Ces signes seraient d'ailleurs inconstants puisque WILLIAMS (12) n'a noté de modifications pituitaires dans aucun de ses 4 cas personnels.

4.- Enfin, au niveau de la peau : nous avons déjà noté que l'histochimie montre seulemant un dépôt anormalemenr intense de mal.nine normale (46).

CHAPITRE VIII

PATHOGENIE et PHYSIO-PATHOLOGIE

A.- PATHOGENIE

La lecture des articles parus en 100 ans sur ce sujet montre le reflet de deux tendances opposées :

. théorie capsulaire ?
. théorie nerveuse ?

- la première avait l'avantage de corroborer les résultats des expériences de BROWN-SEQUARD (1856),
- la seconde, fondée sur la constatation de lésions fréquentes des ganglions semi-lunaires et du plexus solaire, était ardemment défendue par JACCOUD, LANCEREAUX.

En fait, aucune de ces deux hypothèses n'était complètement satisfaisante et de cette discussion naquit la notion d'une théorie mixte : telle qu'elle est émise par DEZIROT en 1898, nous la retrouvons dans l'ouvrage de NOBECOURT en 1942, et même dans le travail de LAAGEL en 1950 sur le même sujet.

En fait, la découverte des principes hormonaux de la cortico-surrénale est venue confirmer l'exactitude de la théorie capsulaire. Quant aux lésions, d'ailleurs inconstantes, des filets et plexus nerveux, on ne sait si on peut leur attribuer un rôle quelconque dans le tableau de la maladie d'ADDISON.

Il en est de même en ce qui concerne la médullo-surrénale : rappelons seulement son rôle supposé dans la pathogénie de la mort subite (53).

B.- Les HORMONES SURRENALES

On a pu classer les cortico-stéroïdes en 3 grands groupes suivant leur action physiologique prédominante.

1.- Les MINERALOCORTICOIDES, type ALDOSTERONE qui règlent le métabolisme de l'eau, du Na, et K. Rappelons que la désoxycorticostérone n'est pas une hormone naturelle.

2.- Les GLYCORTICOIDES, à activité glucido-protidique, type Cortisone, hydrocortisone, corticostérone : ces hormones ont les propriétés suivantes : catabolisme protidique, anabolisme glucidique, effet hyperglycémiant.

Forme d'excrétion urinaire : 11 oxystéroïdes
aussi nommés : 17 OH corticoïdes.

3.- Les HORMONES ANDROGENES ou d'ANABOLISME PROTIDIQUE. Ce sont les 17 cétostéroïdes, dosables dans le sang et les urines. La simple énumération de ces propriétés permet de comprendre la pathogénie des principaux signes de la maladie.

a.- A la carence minérolocorticoïde (fuite de l'eau et du sel, rétention du potassium), on peut sans doute attribuer : l'amaigrissement, l'anorexie, l'hypotension, les signes cardiaques, la déshydratation.

b.- La carence hormonale glycorticoïde explique aisément l'hypoglycémie et, par conséquent, les accidents que cette baisse peut provoquer. Les glycorticoïdes auraient un rôle majeur également au niveau du métabolisme musculaire : ils seraient nécessaires pour la transformation de la créatinine en phosphagène, ce dernier étant indispendable dans le cycle musculaire de l'acide lactique. Ainsi serait expliquée l'asthénie.

Par absence de freination du lobe moyen de l'hypophyse, la carence en glycorticoïdes serait responsable de l'hypersécrétion d'hormone mélanotrope. Il s'agit là d'une hypothèse.

c.- Quant au 3ème groupe d'hormones, les 17 cétostéroïdes urinaires, leur forme d'excrétion sert de base aux moyens les plus fidèles d'exploration du cortex surrénal par l'étude du test de THORN. Voilà donc de quoi confirmer largement la théorie capsulaire de la maladie d'ADDISON chez l'enfant. Tous les travaux s'accordent d'ailleurs pour signaler que ces lésions doivent être déjà intenses pour qu'apparaissent les signes de la maladie d'ADDISON.

Et si l'on admet, avec LANGLOIS, qu'il suffit de 1/8 à 1/11 de parenchyme corticosurrénal fonctionnellement normal pour entretenir la vie sans qu'apparaisse pratiquement aucun trouble on conçoit qu'il doit s'écouler un délai assez long entre le début réel des lésions surrénales et celui des premières manifestations cliniques. On comprend aussi qu'à ce stade de lésions irréversibles, il n'est pas de traitement curatif de la cause, mais seulement un traitement substitutif.

C.- Les ACCIDENTS GRAVES

Contentons-nous de rappeler les études déjà mentionnées, faites à propos des comas bruteux , de mort subite, hypoglycémie et réflexe à point de départ solaire sont les deux explications classiques les plus plausibles, encore qu'imparfaitement satisfaisantes. Peut-être serait-il bon d'envisager l'effet cardio-toxique d'une hyperkaliémie comme cause de ces accidents.

D.- PROBLEME de la RETRACTION CORTICALE

"Cette dénomination .... généralement adoptée "de préférence à beaucoup d'autres, garde le mérite de ne rien préjuger "d'une étiologie qui nous paraît aujourd'hui aussi mystérieuse qu'il "y a vingt ans". (DE GENNES)

Nombreuses furent les conceptions pathogéniques au sujet de cette entité :

"atrophie" ou "rétraction cytotoxique", par exemple.

Parmi les plus récentes hypothèses formulées à ce sujet, nous voudrions signaler celle d'une infection à virus : nous avons pour notre part noté :

- d'une part, l'observation de cette petite fille dont la maladie d'ADDISON débuta 3 semaines après une infection ourlienne
- et, d'autre part, celle relatée par WHITAKER et collaborateurs (36) : il s'agit d'un malade, âgé de 15 ans 1/4, qui présentait un tableau complexe associant une maladie d'ADDISON, un hypoparathyroïdisme et une moniliase superficielle.

A l'occasion d'une crise aiguë, une injection de morphine malencontreuse amène rapidement la mort. A l'autopsie on nota, outre l'absence des parathyroïdes, l'atrophie des surrénales de type cytotoxique et au niveau du foie, des images histologiques évoquant celles rencontrées au cours des cirrhoses métaictériques. Cette disposition rejoint l'hypothèse de FRIEDMAN , suivant qui le virus de l'hépatite épidémique pourrait être à l'origine de l'atrophie surrénale, hypothèse formulée à la suite de la constatation de quelques cas similaires, notamment au cours d'épidémies d'hépatites observées dans des camps de soldats américains. En fait, on ne possède pas de méthodes simples pour le dosage des anticorps anti-virus de ce type. Quant à l'infiltration lymphocytaire notée au niveau des surrénales, atteintes de cette rétraction cytotoxique, elle n'est pour certains auteurs que l'une des manifestations de l'hyperplasie lymphocytaire diffuse considérée comme banale et secondaire au cours des insuffisances surrénales chroniques.

C H A P I T R E IX

TRAITEMENT de la MALADIE d'ADDISON de l'ENFANT

Pendant longtemps, porter le diagnostic de MALADIE d'ADDISON équivalait à porter un pronostic à coup sûr fatal. Seule était ignorée la durée de l'évolution. Les tentatives d'administration d'extraits d'organes, même à doses massives n'avaient donné à OSLER en 1896 que des rémissions tout-à-fait modestes et temporaires. Néanmoins, était apportée la preuve que la découverte ultérieure d'extraits actifs pourrait enfin modifier ce terrible pronostic.

Avec . l'adrénaline
. la vitamine C = autant d'échecs.
. la cystéine

Il fallut attendre 1930 pour constater les premiers succès des extraits surrénaux préparés par STEWART et ROGOFF.

Puis, ce fut en 1937, la synthèse de la Désoxycorticostérone par REICHSTEIN, progrès énorme qui permettait de compenser les troubles hydroélectrolytiques de la maladie d'ADDISON, mais ces troubles seulement et "cet effet incomplet laissait le malade en danger permanent" (DE GENNES). Depuis, les progrès thérapeutiques ne sont multipliés, de nouveaux corps ont été mis à la disposition des médecins :

. Cortisone,
. Hydrocortisone
. Δ Cortisone
. et plus récemment L'Aldostérone, qui paraît être la véritable hormone de l'eau et du sel
. et la 9 α fluorohydrocortisone.

Ces corps, dont nous verrons les différentes manières de les associer; ont pratiquement supplanté totalement, pour le traitement d'entretien, les cortines d'extraction. Ces dernières paraissent idéales, mais difficilement applicables du fait de leur production difficile, de l'inégalité des préparations d'une marque à l'autre et de leur prix de revient fort élevé. Aussi bien, nous verrons que l'usage de ces cortines est pratiquement limité actuellement au traitement des crises aiguës de la maladie d'ADDISON.

A.- Le TRAITEMENT d'ENTRETIEN

1.- Les MOYENS THERAPEUTIQUES.

a.- Le désoxycorticostérone et le sel restent les éléments de base du traitement.

La désoxycorticostérone peut être administrée de façon quotidienne (silution huileuse), plus espacée (cristaux, durée 10 jours à 3 semaines) ou plus éloignée encore (pellets en implantation). La voie sublinguale signalée par KUPPERMANN (79) paraît être trop irrégulière pour être adoptée, surtout chez L'enfant Pour cet auteur, il est préférable de recourir aux injections de triméthylacétate de désoxycorticostérone, 1 fois toutes les 5 semaines, préférable aux implantations.

Doses : tout récemment, WILKINS en 1957, a précisé les doses moyennes à prescrire chez l'enfant :

- 1 à 3mg. de désoxycorticostérone par jour avec 3 à 6 g. de sel per os en plus d'une alimentation normalement salée ;
- en implantation, cet auteur précise que cheque pellet de 125 mg. libère, en moyenne, 0,5 mg/jour. La dose totale à implanter doit être établie compte tenu de la dose nécessaire pour équilibrer par injections quotidiennes, en diminuant ces doses de 1/3 ou 1/4.

Avec ce traitement sont corrigés la courbe de poids, les anomalies électrolytiques et le volume extra-cellulaire ; l'asthénie et l'anorexie disparaissent, la pigmentation est influencée de façon variable. Mais le malade gardait, néanmoins, une grande fragilité et toute agression, même minime; était susceptible de faire apparaître une décompensation grave. Le traitement d'entretien par désoxycorticostérone + sel est donc insuffisant. En outre, il est difficile à régler, exigeant un compromis quotidien entre deux risques opposés :

- = l'insuffisance avec sa décompensation,
- = l'excès, avec ses risques graves d'oedème, d'hypertension et, plus tardivement, d'hypertension "sèche" sans oedème, lentement et régulièrement progressive.

b.- L'apparition des glycocorticoïdes marque un nouveau progrès. Ils présentent d'abord l'avantage d'être administrables par voie buccale, Mais la plupart des auteurs s'accordent pour penser qu'ils sont insuffisants à eux seuls (THORN, KUPPERMAN, GREENBERG).

Aux doses nécessaires pour assurer un équilibre glucido-protidique satisfaisant, ils ne contrôlent, en général, que très insuffisamment le métabolisme hydroélectrolytique. WILKINS paraît donner la préférence à la cortisone. Les doses moyennes nécessaires sont de l'ordre de 20 à 25 mg. par jour chez l'enfant, à répartir en plusieurs prises, au moins deux par jour.

c.- Quant à la Δ-Cortisone et la Δ-hydrocortisone, elles paraissent peu indiquées dans le traitement de la maladie d'ADDISON, en raison justement de leur action sur le métabolisme de l'eau et des sels bien inférieure à celle de la cortisone. APPEL faisant un essai thérapeutique sur deux addisoniens adultes (82) a montré que, dans les deux cas, il fut nécessaire d'y associer des implantations de désoxycorticostérone. Chez l'un de ces deux malades, 20 mg. de Δ-Cortisone seule par jour amenèrent une reprise de poids, une augmentation de la tension artérielle, mais, en même temps, on notait une aggravation de l'hyponotrémie et de l'hyperkaliémie que ne corrigèrent pas des doses doubles (40 mg) du produit.

Il s'agit donc d'un échec de ces dérivés, échec d'ailleurs facilement prévisible et mieux vaut employer la cortison

2.- CONDUITE du TRAITEMENT de la MALADIE d'ADDISON CHEZ L'ENFANT.

Aux 3 à 6 g. de sel répartis dans la journée, il convient donc d'associer 20 à 25 mg. de cortisone en 2 prises et une injection de désoxycorticostérone dont la forme-retard supprime les inconvénients évidents de la piqûre quotidienne chez l'enfant.

Un point capital nous paraît être la nécessité d'augmenter les doses de cortisone devant toute "agression", telle que les maladies infectieuses si fréquentes chez l'enfant. Notre cas personn en réalise une démonstration quasi expérimentale. Alors qu'une rhino-pharyngite banale a pu provoquer une rechute grave à l'occasion de l'arrêt malencontreux de la cortisone, l'administration de doses doubles puis quadruples de la dose d'entretien a permis à cette enfant de supporter une rougeole sans plus de signes inquiétants que n'en présente une enfant normale atteinte d'une telle infection. Il va sans dire que la surveillance de tels enfants, même pour une infection habituellement bénigne, doit être minutieuse. Depuis sa rougeole, notre malade a eu, à deux reprises, des infections rhinopharyngées qui eurent une évolution parfaitement bénigne grâce à l'augmentation momentanée des doses de cortisone.

3.- PROBLEME de l'ANTIBIOTHERAPIE ASSOCIEE :

Il est une notion très classique, c'est l'influence favorisante de la cortisone sur le développement des infections. Sachant la gravité de celles-ci chez tout addisonien, on peut se demander s'il ne serait pas nécessaire d'associer un traitement antibiotique continu à la corticothérapie.

a.- Antituberculeux :

Il est des cas d'indications certaines : ce sont ceux où évoluent conjointement la maladie d'ADDISON et un autre foyer tuberculeux. J.S.L. BROWNE a montré (81) par l'association de Streptomycine, Isoniazide, acide para-amino-salicylique et cortisone aux doses habituelles, que l'amélioration radiologique des lésions pulmonaires survint rapidement, ainsi que la négativation des des recherches de bacilles de Koch dans les crachats et le liquide de tubage gastrique. L'amélioration fut suivie de l'arrêt des antibiotiques antituberculeux avec maintien de la corticothérapie et du sel seulement. 4 sur 5 de ces malades ont repris une vie active et leur amélioration pulmonaire persiste avec un recul de 1 à 3 ans ½.

Il semble donc n'exister aucun doute sur la nécessité d'associer dans ces cas les antibiotiques et la corticothérapie.

Dans les cas où existe seule la maladie d'ADDISON et où on a fait la preuve de son étiologie tuberculeuse, faut-il instituer un traitement antituberculeux ? Il serait, en effet, intéressant d'essayer de stopper le processus destructeur des glandes surrénales et permettre à celles-ci de conserver des ilôts fonctionnels, sinon de régénérer une partie de leur cortex. En fait, il faut signaler d'abord que les lésions surrénales sont de nature fibro-caséeuse et on sait que les antibiotiques pénètrent mal dans les foyers tuberculeux de ce type. La tentative de BASSI, au début de l'ère streptomycinique, de porter la streptomycine in situ, ne paraît pas, outre ses difficultés techniques apparentes, avoir apporté de succès convaincants et à notre connaissance n'a pas été reprise ensuite. De plus, G. LAROCHE et TREMOLLIERES ont cherché à apprécier l'effet de la streptomycine chez 4 addisoniens. Ils ont constaté la possibilité d'une action discrète de la streptomycine dans un cas, d'apparition récente (1 mois), son échec total dans les 3 autres cas où la maladie d'ADDISON s'était installée à bas bruit depuis plus d'un an. On a même constaté une poussée évolutive addisonienne dans un de ces cas coïncidant avec le début du traitement par la streptomycine. Ceci est d'ailleurs confirmé par BROWNE.

En conclusion, nous pensons donc que l'association à la corticothérapie de la streptomycine s'impose s'il existe un autre foyer tuberculeux évolutif, peut être tentée si la maladie d'ADDISON est d'apparition récente, est inutile ou peut être même dangereuse dans les cas de maladie d'ADDISON ancienne.

Peut-être, par contre, pourrait-on envisager plus facilement un traitement prolongé par l'Isoniazide dont les inconvénients sont très inférieurs à ceux de la Streptomycine : il n'existe pas encore de statistique concluante sur un tel traitement prolongé par l'Isoniazide.

b.- Antibiotiques contre les germes banaux :

Là aussi, leur utilisation s'impose si l'on constate l'existence d'un foyer infectieux.

- Quel antibiotique choisir ?

On évitera les sulfamides, à moins de pouvoir exercer une surveillance rénale régulière. On donnera donc la préférence à la mycothérapie, en choisissant l'antibiotique le plus efficace contre le germe en cause.

Dans notre cas, notre petite malade fut soumise à une pénicillinothérapie prolongée par voie buccale, compte tenu des foyers infectieux multiples dont elle était porteur (otites et amygdalites répétées).

Dans les cas où n'existe pas de foyers infectieux connus, il paraît inutile de faire un traitement systématique par les antibiotiques : la cortisone est, en effet, donnée chez ces malades à titre substitutif et à la dose minimum utile.

4.- AUTRES MEDICAMENTS.

Il faudra éviter, au maximum, les médicaments toxiques ; les barbituriques seront utilisés à doses modérées, la morphine et ses homologues doivent être formellement proscrits : c'est une notion bien classique que celle de la sensibilité des addisoniens aux opiacés, sensibilité qui peut se traduire par une mort rapide (33).

B - TRAITEMENT des CRISES AIGUES

C'est une question d'urgence et le médecin doit y employer conjointement toutes les possibilités thérapeutiques. Outre le traitement de la cause déclenchante, le traitement doit :

- rétablir le volume des liquides extracelluleires, corriger le trouble des électrolytes ;
- corriger l'hypoglycémie habituelle ;
- remplacer l'hormone absente ou déficiente.

La conduite de ce traitement est délicate, on "chemine constamment entre deux ecueils " :

- crainte de doses insuffisentes
- crainte des accidents de surdosage.

La désoxycorticostérone, pour KNOWLTON (78) ne doit pas être augmentée inconsidérement : elle a peu d'effet protecteur contre les "stress" et, en outre, peut être à l'origine d'une rétention hydrique exagérée et dangereuse.

On emploiera donc :

- des perfusions intraveineuses de sérums isotoniques salé et sucré en quantité suffisante, en se guidant sur des bilans répétés.
- à ces perfusions, on associera : par la même voie, une solution de nor-adrénaline, administrée lentement.
- quant aux hormones, et à la condition de disposer d'extraits totaux, d'efficacité assurée, il semble que c'est à ceux-ci qu'il faut donner la préférence, au moins pour le début du traitement. Pour GREENBERG (13) en effet, l'extrait surrénal total se montre constamment plus actif que l'hydrocortisone seule à une dose équivalente. On peut y associer d'ailleurs en même temps, l'hydrocortisone dont il existe une forme injectable par voie intraveineuse.

Quant à la cortisone, par voie intramusculaire, KNOWLTON (78) pense que ses effets ne peuvent apparaître avant un délai de 10 à 24 heures, plus long que le délai d'efficacité de cette même drogue par voie buccale. Malheureusement, les vomissements incoercibles fréquents au cours de ces crises aiguës rendent souvent la voie entérale inutilisable.

Quant à l'administration systématique d'antibiotiques, indiquée en cas d'infection, son indication ne doit pas être posée uniquement sur l'existence de la fièvre qui est très fréquemment ici d'origine métabolique et cède souvent au traitement symptomatique de la crise addisonienne.

Malgré la valeur incontestable des moyens thérapeutiques mis à notre disposition, on ne saurait trop insister sur la nécessité de prévenir, autant que possible, l'apparition de ces crises dont l'évolution reste souvent fatale, quels que soient les moyens mis en oeuvre. Disons, en terminant, qu'une telle prévention des crises éxige que la famille de l'enfant soit parfaitement avertie. Dans les cas où des conditions familiales parfaites ne peuvent être réunies, il sera préférable de placer l'enfant en milieu hospitalier malgré les risques de contagion auxquels cet enfant sera ainsi exposé.

C.- PERSPECTIVE d'AVENIR

L'évolution constante de l'endocrinologie a mis récemment à la disposition des médecins deux nouveaux composés hormonaux :

. l'ALDOSTERONE
et . la 9 α FLUOROHYDROCORTISONE.

Ces corps sont-ils capables d'améliorer encore le traitement de la maladie d'ADDISON des enfants, de supprimer la sujétion des injections intramusculaires, de parfaire l'équilibre de ces malades ?

L'ALDOSTERONE :

Isolée de la glande surrénale en 1953 (SIMPSON et TAIT, MATTOX) sa formule a été déterminée par SIMPSON et collaborateurs en 1954. Elle a déjà suscité de nombreux travaux qui paraissent avoir été faits seulement chez l'adulte et ont montré les résultats suivants. (89, 90, 91).

= En 30 minutes à 1 heure, disparition de l'asthénie et des autres phénomènes subjectifs. La tension artérielle est restée inchangée ou légèrement abaissée, la pigmentation a diminué de façon spectaculaire en quelques jours, résultats que n'avaient pu obtenir la désoxycorticostérone et la cortisone associées.

SALASSA, par contre, n'a noté aucune modification dans la pigmentation avec des doses bien supérieures (92). Sur les électrolytes, on a noté une rétention du Cl et du Na, une rétention minime de l'eau, dont l'excrétion a été peu modifiée.

Par contre, on a constaté une augmentation de l'eau extracellulaire aux dépens de l'eau intracellulaire. Effet correcteur sur l'hypoglycémie, confirmé par KEKWICK et PAWAN, aucun effet sur le taux des éosinophiles circulants, ni sur le taux d'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes et des corticoïdes.

Les doses nécessaires ont été, en moyenne de 2,5 µg/kg. poids /jour. L'effet est bref, 8 heures environ, exigeant la répartition des doses quotidiennes en 3 prises. Pour MACH, 150 à 200 µg/jour d'aldostérone par voie intramusculaire paraissent correspondre sur les hydroélectrolytes à 5 mg. de désoxycorticostérone, à cette différence près que l'aldostérone n'élève pas la pression sanguine au-dessus des chiffres normaux. Son action est irrégulière sur le taux de la glycémie, en particulier, elle ne modifie pas la sensibilité à l'insuline (91), permettant difficilement de penser qu'elle puisse constituer le médicament unique du traitement d'entretien. Son emploi, dans les crises aiguës, par contre, pourrait en faire une arme remarquable dans ce dernier cas.

Le 9 α FLUOROHYDROCORTISONE :

Pourrait être utilisable dans le traitement régulier de la maladie d'ADDISON. Plusieurs statistiques ont déjà été publiées chez des malades porteurs d'une telle affection (Réf. 79 et 83 à 88).

Il se dégage de ces observations qu'aux doses nécessaires pour corriger les troubles hydroélectrolytiques, la 9 - α - Fluorohydrocortisone s'est montrée insuffisamment active sur le métabolisme hydrocarboné et que le meilleur contrôle de l'équilibre a été obtenu avec l'association :

9 α Fluorohydrocortisone + Cortisone ou
+ Hydrocortisone.

Les doses nécessaires ont varié de 50 à 500 µg/jour, voire plus pour le traitement d'attaque. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les doses nécessaires varient très fortement d'un malade à l'autre et que la dose minima utile doit être établie sous la surveillance minutieuse du poids, de la tension artérielle, et la recherche répétée d'oedèmes débutants, signes d'un surdosage. Les signes sont, d'ailleurs, parfois dissociés, comme dans le cas de OWEN (85) d'un enfant atteint de syndrome de DEBRE-FIBIGER qui fit une hypertension

rapide et considérable sans signe clinique de rétention liquidienne. LIDDLE (83) a noté que 0,5 mg. de 9 - α - fluorohydrocortisone a suffi à corriger en 4 heures les signes d'une crise addisonienne aiguë. La répétition de ces doses au bout de 4 heures a permis d'obtenir une amélioration rapide de l'état général, une diminution des éosinophiles circulants, une rétention marquée du sodium avec augmentation transitoire de l'excrétion du potassium. LAIDLAW et GOLDFIEN ont montré que la perfusion de 9 - α - Fluorohydrocortisone était même supérieure à celle d'Aldostérone à des doses équivalentes, du fait de l'action plus durable de la 9 - α - Fluorohydrocortisone. Enfin, DE GENNES et DELTOUR remarquent que si la 9 - α - Fluorohydrocortisone peut corriger parfaitement l'hyponatrémie, elle peut aussi entraîner une hyperkaliémie, nécessitant le remplacement d'une partie de 9 α - Fluorohydrocortisone par un corticostéroïde tel que l'hydrocortisone (84).

Chez une enfant de 7 ans, GREENBERG (13) a obtenu un résultat tout-à-fait satisfaisant par l'association de 100 µg/jour de 9 - α - Fluorohydrocortisone à 25 mg. de cortisone. L'addition de 9 - α - Fluorohydrocortisone fut décidée en raison de la persistance d'une perte excessive de sel et d'une réponse clinique jugée non satisfaisante au traitement par la cortisone seule.

Aussi, pouvons-nous adopter la conclusion formulée par DE GENNES (88) : si le recul nécessaire confirme la valeur de ces premiers résultats, le schéma classique du traitement de la maladie d'ADDISON (désoxycorticostérone + Cortisone) deviendra répidement : 9 - α - Fluorohydrocortisone + Cortisone, cette thérapeutique présentant, outre son efficacité, l'avantage de son administration uniquement buccale. Il y a toutes raisons de croire que ce schéma pourra s'appliquer aussi bien au traitement de la forme de l'enfant.

C O N C L U S I O N S

1.- Nous avons rapporté un cas de maladie d'ADDISON, d'origine tuberculeuse chez une petite fille de 8 ans ; le tableau clinique, remarquable par :

l'association
- de troubles digestifs
- douleurs abdominales
- amaigrissement
- pigmentation
- asthénie
- évolution par poussées aiguës,

a été confirmé par les examens de laboratoire, dont le dosage des stéroïdes urinaires avant et après ACTH est le plus fidèle. Un traitement associant les hormones (désoxycorticostérone, cortisone) et le sel a permis d'équilibrer l'état de cette enfant. L'évolution, suivie depuis un an, n'a été marquée que par une rechute rapide à chaque tentative d'arrêt du traitement hormonal.

2.- La forme de l'enfant de la maladie d'ADDISON dont il a été publié une centaine de cas en un siècle, ne diffère de celle de l'adulte que par la rapidité de son évolution non traitée, et par la fréquence des crises addisoniennes aiguës de pronostic redoutable qui peuvent en marquer le cours, même sous traitement substitutif.

3.- La tuberculose, longtemps considérée comme le facteur étiologique pratiquement unique de la forme de l'enfant, a vu reculer sa fréquence au profit de l'hypoplasie congénitale et de la rétraction corticale. La cause de cette dernière reste toujours aussi mystérieuse, la possibilité d'une atteinte virale n'étant pas confirmée.

4.- Le traitement doit associer les principes hormonaux (désoxycorticostérone et cortisone) et le sel. L'administration d'antibiotiques sera systématique devant tout foyer infectieux.

5.- La mise au point de ce traitement substitutif équilibré ne dispense pas de soumettre l'enfant à une surveillance médicale rigoureuse ; une "agression", même minime, étant susceptible de provoquer l'apparition d'une crise aiguë redoutable. Nous avons montré qu'il était sans doute possible d'en prévenir le plus souvent l'apparition en adaptant les conditions du traitement hormonal aux circonstances. Une telle conduite exige donc que le milieu familial de l'enfant soit parfaitement averti des dangers évolutifs que représente toute maladie d'ADDISON, même correctement équilibrée et instruit des mesures à prendre en cas d'infection intercurrente.

6.- Le schéma du traitement sera vraisemblablement simplifié dans les années à venir par la mise a u point de nouveaux dérivés hormonaux actifs par voie buccale.

Les progrès constants de l'endocrinologie, qui ont déjà fourni les éléments d'un traitement substitutif efficace, permettront, sans doute, d'assurer à ces enfants un développement normal et un mode de vie satisfaisant.

VU & PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS,

J. S A R R A I L H

LE DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

Léon B I N E T

Le Président de la THESE :

Marcel L E L O N G

B I B L I O G R A P H I E

1.- SORKIN (S.Z.)
Le centenaire de la maladie d'ADDISON
(Bull.of the N.Y. Acad. of Med. 1956, 32, 11,p.8 9-843

2.- PLICHET
Histoire de la Maladie d'ADDISON
(Presse Médicale 1950, p. 568).

3.- DEZIROT
Etude de la maladie d'ADDISON chez l'enfant
(Th_èse Paris 1898).

4.- LAAGEL (J.)
Insuffisance surrénale chronique et maladie d'ADDISON chez l'enfant.
(Thèse Lyon 1950).

5.- JAUDON (J.C.)
Maladie d'ADDISON chez l'enfant
(J. of Pediatrics 1946, 28 p.737).

6.- LAPLANE (R.) et FRITEL (D.)
(Arch. françaises de pédiatrie 1948, p.283).

7.- VIKL
Maladie d'ADDISON par hypoplasie congénitale des surrénales chez un enfant de 33 jours.
(J. of Pathol. and Bacteriol. 1948,60 p. 323).

8.- WHITE (F.P.) et SUTTON (L.E.)
Maladie d'ADDISON chez un enfant noir.
(The J. of Pediatrics 1950, p.778).

9.- BURDICK (W.F.), WARTHEN (R.O.), CASSIDY (J.E.) et WELSH (W.W.)
Maladie d'ADDISON chez un garçon de 5 ans ½.
(Am. J. of disease of child. 1950, 80 p. 975).

10.- PAPADATOS (C.) et KLEIN (R.)
Maladie d'ADDISON chez un garçon de 10 ans avec hypoparathyroïdie
(J. Clin. Endoc. 1954, 14, 6 P. 653).

11.- GEPPERT
Insuffisance surrénale chez l'enfant en bas âge
(The J. of Pediatrics. Vol. 37, 1950, n°1).

12.- WILLIAMS (A.) et ROBINSON (M.J.)
ADDISON's diseases in infancy
(Arch. of diseases in childhood 1956, 31, n° 158).

13.- GREENBERG
Maladie d'ADDISON chez l'enfant
(J. of pediatrics. Janvier 1958).

14.- GAUCHER, COMBY et MARFAN
Traité des maladies de l'enfance
Tome 3 (Masson.)

15.- SCANO
Contribution à l'étude de la maladie d'ADDISON chez l'enfant.
(Annal. Ital. Péd. 1957, 10 n° 1, p.60-75).

16.- WELCH (R.G.)
Maladie d'ADDISON chez une fille de 9 ans
(British Med. Journ. 1957, avr. p.980).

17.- RUSSEL (A.) et POTTER (C.T.)
Maladie d'ADDISON dans l'enfance
(Pr. of the Royal Soc. of Med. 1951, 44, p. 957).

18.- EHRENGUT
Maladie d'ADDISON et croissance
(Hilvet poed. arts) 1956, 11, 1, p. 63-77.

19.- BRIGGS (J.N.) et WILSON (A.)
Maladie d'ADDISON chez 2 frères
(British Med. Journ. 1951, 20 Janv. p. 115).

20.- LAGIER
Etiopathogénie de la maladie d'ADDISON
(Thèse Paris 1954).

21.- BOYER
La maladie d'ADDISON, nouvelles conceptions pathogéniques et thérapeutiques.
(Thèse Paris, 1953).

22.- NOBECOURT (P.)
Précis de médecine des enfants
(Paris 1942).

23.- RINKELSTEIN (S.)
Contribution à l'étude de la maladie d'ADDISON chez l'enfant .
(Thèse Paris 1909).

24.- CHEMIN (G.)
Maladie d'ADDISON chez l'enfant.
(Thèse Paris 1910).

25.- DENYS (P.), CORBEEL et MACBRAIN (H.)
Hypocorticisme simple congénital
(Arch. Poediat. belg. 1955, 9 (4) p. 169).

26.- BIE (J.)
Maladie d'ADDISON chez deux soeurs
(Nordisk. Med. 9 Févr. 56, n° 6).

27.- BRCHNER-MORTENSEN
Familial occurency of ADDISON's disease
(Acta Medica scandinavica Vol. 156, Fasc. 3, 1956).

28.- O'DONNEL (W.M.)
Pathogénie de la maladie d'ADDISON
(Arch. of Intern. Med. 1950, 86, p.267).

29.- HELLER (E.L.) et CAMARATA (S.J.)
Maladie d'ADDISON par amyloïdose surrénale
(Arch. of Pathol. 1950, 49, p. 601).

30.- JAUDON (J.C.)
Maladie d'ADDISON chez le jeune enfant
(J. Clin. Endocr. 1946, 6, p. 558).

31.- WELSH (J.B.) et BURCH-MEHLIN (G.)
Aplasie surrénale congénitale
(Amer. J. of disease of child. 1954, 87, p. 319).

32.- DE GENNES, BRICAIRE et BUGE
Presse Médicale 1952, 98.

33.- TALBOT, SOBEL et Mac ARTHUR
Functional Endocrinology from birth through adolescence (1952).

34.- GOULD (K.S.) et SHLEVIN (E.L.)
Maladie d'ADDISON compliquant un diabète sucré dans l'adolescence
(Ann. of Int. Med. 1955, 43, p. 1092).

35.- FABER (V.) et GRONBAEK (P.)
Diabète sucré et maladie d'ADDISON
(Acta endocrinologica 1956, 22, 2, p. 145-156).

36.- WHITAKER (J.), LANDING (B.H.), ESSELBORN (V.M.) et WILLIAMS (R.R.)
Le syndrome d'hyposurrénalisme familial juvénile, hypoparathyroïdisme et moniliase superficielle
(J. Clin. Endoc. 1956, 16, p. 1374).

37.- PERLMUTTER (M.)
Hypoparathyroïdisme idiopathique et maladie d'ADDISON.
(Am. j. od médecine 1956, 21, p. 634).

38.- CRAIG (J.M.), SCHIFF (L.H.) et BOONE (J.F.).
Moniliase chronique associée à la maladie d'ADDISON
(A.M.A. Am. J. of dis. of child. 1955, 89, p. 669).

39.- STULIFF (W.D.) et DRENNING (P.T.)
Maladie d'ADDISON due à une histoplasmose des glandes surrénales.
(J. of Lab. and clin. Med. 1955, 46, p. 958).

40.- CRISPELL (K.R.) et coll.
Maladie d'ADDISON associée à une histoplasmose
(The Am. Journ. of Med. Janv. 1956).

41.- HARRIS -JONES et NIXON (P.G.F.)
Maladie d'ADDISON familiale avec paraplégie spastique
(J. Clin. Endocr. and Metabol. 1955, 15, 6, p. 739-744).

42.- DE GENNES
Maladie des glandes endocrines
(Flammarion).

43.- SALET (J.)
Encyclopédie médico-chirurgicale, 2ème enfance.
(1952).

44.- RENSHAW (A.) et MANNING (G.B.)
Maladie d'ADDISON chez un garçon de 12 ans.
(Lancet 1939, 236, p. 392).

45.- WILKINS
Diagnostic et traitement des troubles endocriniens de l'enfance et de l'adolescence
(1957).

46.-
Clinical Proceedings of the Child. Hospit.
(XII Déc. 56, n° 12).

47.- SAINTON, SIMONNET et BROUHA.
Traité d'endocrinologie, 1 vol.

48.- GILLOT (F.) et SENDRA (L.)
Un cas de maladie d'ADDISON chez une fille de 14 ans ½
(Pédiatrie tome XII, n° 2, p. 213).

49.- SNELLING (C.)
Atrophie surrénale
(The J. of Pediatrics vol. 7, 1935, p. 669).

50.- MOURIQUAND (G.) , DECHAVANNE (D.) et LAAGEL (J.)
Remarques sur l'insuffisance surrénale du type ADDISON et ses nouveaux tests chez l'enfant.
(Pédiatrie, 1957, n° 5, p. 667).

51.- DE GENNES (L.)
Acquisitions récentes sur les insuffisances surrénales
(Sem. des Hôpit. 1954, n° 65).

52.- MEDURI (D.) et NOTARIO (A.)
Alcuni aspetti del ricambio nel morbo di ADDISON
(Hematologica, Pavia, 1957, 42, Fasc.V, p. 503-509).

53.- TROUDET (J.)
La mort subite chez les addisoniens traités par la Désoxycorticostérone.
(Thèse Paris 1946).

54.- Mme MARGAIRAZ
Contribution au diagnostic biologique de la maladie d'ADDISON
(Thèse Paris 1953).

55.- LICHTWITZ (A.) et coll.
Le compartiment intra-cellulaire dans l'insuffisance surrénale
-Sem. des Hppit. 6 - X - 51, p. 2911).

56.- LELONG (M.) , JAYLE (M.F.) et coll.
Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant
(Annales de pédiatrie 14 Juil. 1957, n° 42/7).

57.- NELSON (H.) et coll.
The levels of 17.hydroxycorticoïdes in peripheral blood of human subjects
(J. Clin. Endocr. 1951, vol. 11, p. 1021).

58.- MASUDA et HOLMES (T.H.)
Etude des cétostéroïdes urinaires chez l'enfant normal par la méthode de fractionnement chrometographique
(Pédiatrics 1957, 19, p. 424-429).

59.- SMITH (R.W.), MELLINGER (R.C.) et PATTI (A.A.)
Modifications de la méthode de REDDY pour le dosage des 17. hydrocorticoïdes dans l'urine
(J. Clin. Endocr. 1954, 14,3, p. 337).

60.- KLENDSHOJ (N.C.), FELSTEIN (M.) et SPRAGUE (A.)
Détermination des 17 cétostéroïdes dans l'urine
(J. Clin. Endocr. 1953, 13, p. 922).

61.- LAIDLAW, REDDY, JENKINS, HAYDAR, RENOLD et THORN
Progrès dans le diagnostic des troubles de la fonction cortico-surrénale
(The New England Journ. of Med. 1955, 253, 18, p.747).

62.- BAYLISS et STEINBECK
The adrenal response to Corticotrophine
(British Med. Journ. 1954, 1, p. 486).

63.- LELONG (M.), JAYLE (M.F.) et coll.
Exploration par l'ACTH de la cortico-surrénale de l'enfant normal - 142 cas.
(Annales de Pédiatrie 14 Juil. 1957, Sem. des Hop. 33ème année, 42/7).

64.- GORDON (D.), HORWITT (B.N.) et SEGALOFF (A.)
Réponse surrénale à l'ACTH en différentes circonstances cliniques.
(J. Clin. Endocr. 1954, 14, 3, p. 297).

65.- ENGBRING (N.H.) et coll.
Appréciation de la fonction cortico-surrénale par stimulation par l'ACTH.
(Arc. Intern. Med. 1956, 98, p. 257).

66.- APERT
Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales.
(Bull. Soc. Médiatr. 20.12. 1910).

67.- NEUMANN (N.) , BIERSON (M.) et LASCOMBES (G.)
Le pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie congénitale des surrénales.
(Arch. Franç. de Pédiatrie 1956, p. 596).

68.- DEBRE et coll.
Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisoniennes.
(Presse Méd. 1957, p. 1767).

69.- BOULET (J.) et MIROUZE (J.)
La maladie d'ADDISON pituitaire
(Montpellier Médical, Juil. 1955).

70.- BRYANHYDSON et BENTLEY (G.A.)
La nature des troubles de la pigmentation de la maladie d'ADDISON.
(Australian Annals od Med. Mai 1957).

71.- AUBERT (P.)
Mélanodermie et Hormone ménalotrope
(Sem. Hop. Paris 1954, 65, p. 3665).

72.- DRUCKER (V.D.) et RODRIGUEZ (C.E.)
Calcification bilatérale extensive dans l'hémorragie surrénale.
(Radiology USA 1955, 64, 2, p. 258-261).

73.- BRUNEL (D.) et FLANDRE (O.)
Calcifications surrénales chez l'enfant non tuberculisé
(Arch. Franç. de Péd. 1957; n° 5, p. 501).

74.- SCHWARTZ (O.) , FINK (H.)
Calcifications des surrénales chez un enfant de 9 mois
(J. of Pediatr. 1956, 48, 3, p. 33).

75.- RACK (F.J.) et EIBEN (R.M.)
Calcifications surrénales chez l'enfant
(J. of Pediatr. 1951, 39, p. 634).

76.- MOERI (E.)
Les surrénales chez le foetus, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant.
(Thèse Berne 1951).

77.- ROUSSY
Traité d'anatomie pathologique

78.- KNOWLTON et coll.
Progrès récents dans la physiologie surrénale et la conduite du traitement de la maladie d'ADDISON
(N.Y. Stat. Journ. of Med. 1956, 56, n°18).

79.- KUPPERMAN et EPSTEIN
Oral therapy of adrenal cortical hypofonction
(J.A.M.A. 1955, vol. 159, p. 1447).

80.- LAROCHE (G.) et TREMOLIERES (J.)
Sur l'emploi de la Streptomycine dans le traitement de la maladie d'ADDISON.
(Ann. d'Endocr. Française 1950).

81.- BROWNE (J.S.L.) et coll.
Le traitement de la coexistence de la maladie d'ADDISON avec la tuberculose pulmonaire active.
(Ann. J. of Med. Sciences Nov. 1954, p. 491).

82.- APPEL (W.)
Traitement de la maladie d'ADDISON par la Prednisone ou la Prednisolone.
(Deutsh Mediz. Wochenschrift 1957, n° 1).

83.- LIDDLE (G.W.), PECHET (M.M.) et BARTTER (F.C.)
Augmentation d'activité biologique des corticostéroïdes par substitution d'un atome d'halogène en position 9 α x 9 α
(Science Vol. 120, p. 496, 1954).

84.- DE GENNES (L.) et DELTOUR (G.)
La 9 α Fluorohydrocortisone
(Presse Médicale 1955, 63, n° 60, p. 1214).

85.- OWEN (J.), ENGEL (F.L.) et WEBSTER (T.B.)
Effet hypertenseur de la 9 α Fluorohydrocortisone chez un garçon atteint de syndrome adréno-génital et chez 6 adultes addisoniens
(J. Clin. Endocr. 1957, 17, 2, p. 272).

86.- LEITH (W.) et BECK (J.C.)
9 α Fluorohydrocortisone seule ou associée à l'hydrocortisone dans le traitement de l'insuffisance surrénale chronique.
(J. Clin. Endocr. 1957, 17, 2, p. 280).

87.- THORN (G.W.) et coll.
Highly potent adrenal cortical steroïdes = structure and biologic activity
(Ann. of intern. Med. 1955, 43, p. 979).

88.- DE GENNES (L.)
La 9 α Fluorohydrocortisone dans le traitement de la maladie d'ADDISON
(Ann. d'endocrinologie 1956, 17, p. 281).

89.- MACH (R.S.), FABRE (J.), DUCKERT (A.) et DUCOMMUN (P.)
Action clinique et métabolique de l'Aldostérone
(Schweiz Med. Wochensch. 1954, 84, p. 406-415).

90.- PRUNTY (F.T.), Mac SWINNEY, MILIS (E.H.) et SMITH (M.A.)
Effets de l'Aldostérone dans la maladie d'ADDISON
(Lancet 1954, 267, p. 620-624).

91.- MACH R.S.
L'Aldostérone en clinique
(Wiener Klin. Wochenschrift, avril 1956, vol. 68, p. 14).

92.- SALASSA (R.M.)
Effet de l'Aldostérone sur le métabolisme de l'eau, des électrolytes et de l'azote dans la maladie d'ADDISON (Proceed. of the Staff meetings of the Mayo Clinic 1957-32).

93.- MULLER (A.F.) et coll.
Etude comparative de l'Aldostérone et de la désoxycorticostérone sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes chez un addisonien.
(Metabolisme clinic and exper. Vol. V, n° 5, Sept.1956).

94.- MARTIN (A.)
L'Aldostérone va-t-elle faire progresser le traitement de la maladie d'ADDISON ?
(Thèse Paris 1955).

P L A N

- INTRODUCTION 1

- PREMIERE PARTIE : Observation personnelle. 2

- DEUXIEME PARTIE : La maladie d'ADDISON chez l'enfant :

  - Historique 10
  - Etiologie 13
  - Signes et évolution spontanée 19
  - Examens paracliniques 27
  - Diagnostic 33
  - Quelques associations pathologiques 39
  - Anatomie pathologique 42
  - Pathogénie - Physiopathologie 45
  - Traitement 48

- CONCLUSIONS 57

- BIBLIOGRAPHIE 59